

**Individuelle zerebrale Prognose nach Herzstillstand – ist
die Bewertung der Medianus-SSEP Untersucher
abhängig?**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller Universität

von Stephan Weitzel

geboren am 14. November 1981 in Köln

Gutachter:

1. Prof. Dr. Dr. Markus Ferrari, Jena
2. Prof. Dr. Christoph Redecker, Jena
3. Prof. Dr. Stefan Isenmann, Wuppertal

Tag der öffentlichen Verteidigung: 7. Februar 2012

Abkürzungsverzeichnis

CPR	cardiopulmonary resuscitation (kardiopulmonale Reanimation)
CT	Computertomographie
EEG	Elektroenzephalographie
EMG	Elektromyographie
GCS	Glasgow Coma Score
GOS	Glasgow Outcome Score
ITS	Intensivtherapiestation
mA	Milliampere
M.	Musculus
MRT	Magnetresonanztomographie
mSek	Millisekunde
N.	Nervus
NSE	Neuronenspezifische Enolase
SSEP	somatosensorisch evozierte Potenziale
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNA	Zentrale Notaufnahme

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	7
2. Einleitung	9
2.1 Prognose nach kardiopulmonaler Reanimation	9
2.2 Prognosekriterien	12
2.2.1 Demographische und präklinische Daten	12
2.2.2 Klinische Daten	13
2.2.3 Biomarker	13
2.2.4 Elektrophysiologische Untersuchungen	14
2.2.5 Bildgebende Diagnostik	15
2.3 Medianus-SSEP und somatosensibles System	16
3. Aufgabenstellung	22
4. Material und Methode	24
4.1 Gutachter	24
4.2 Gesunde Probanden	24
4.2.1 Einschlusskriterien Probandengruppe	24
4.3 Reanimierte Patienten	25
4.3.1 Einschlusskriterien Patientengruppe	25
4.3.2 Erfassung der Patientendaten	25
4.4 Medianus-SSEP – Ableitung und Auswertung	27
4.4.1 Allgemeiner Ablauf	27
4.4.2 Vier-Kanal EMG Spirit der Firma Nicolet Biomedical	28
4.4.3 Standardisiertes Auswertungsschema	29
4.5 Statistische Analyse	37
5. Ergebnisse	38
5.1 Reanimationsdaten und klinischer Verlauf	39
5.1.1 Demographische Daten	39
5.1.2 Ursachen für einen Herzstillstand	40

5.1.3 Reanimationsbezogene Daten	41
5.1.4 Outcomedaten	43
5.2 Einzelergebnisse der Gutachter	44
5.2.1 Gutachter A	44
5.2.2 Gutachter B	45
5.2.3 Gutachter C	46
5.2.4 Gutachter D	47
5.2.5 Vergleich der Gutachter	48
5.3 Übereinstimmungsmaß	49
5.3.1 Güte der Urteilsübereinstimmung.....	49
5.3.2 Übereinstimmung pro Urteilskategorie.....	50
5.4 Ergebnisse auf der Grundlage einer Mehrheitsentscheidung	51
5.4.1 Ergebnisse innerhalb einer Kategorie	52
5.4.2 Aussagekraft der Testergebnisse.....	54
6. Diskussion	56
6.1 Epidemiologische und reanimationsassoziierte Daten	56
6.2 Medianus-SSEP zur Prognosebestimmung nach CPR	58
6.3 Untersucherunabhängigkeit der Auswertung	60
6.4 Ergebnisbestätigung durch die Kontrollegruppe	62
7. Schlussfolgerung	63
8. Literatur- und Quellenverzeichnis.....	65
9. Anhang	73
9.1 Formeln.....	73
9.2 Danksagung	75
9.3 Ehrenwörtliche Erklärung.....	76

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Glasgow Outcome Score	26
Tabelle 2: Gruppeneinteilung nach Outcome	27
Tabelle 3: standardisiertes Auswertungsschema	31
Tabelle 4: Einschätzung der κ -Werte	37
Tabelle 5: Häufigkeit der einzelnen Kategorie	38
Tabelle 6: demographische Daten	39
Tabelle 7: Ursache Herzstillstand	40
Tabelle 8: reanimationsbezogene Daten	42
Tabelle 9: Outcome nach 4 Wochen	43
Tabelle 10: Todesursache	43
Tabelle 11: Ergebnisse Gutachter A	44
Tabelle 12: Ergebnisse Gutachter B	45
Tabelle 13: Ergebnisse Gutachter C	46
Tabelle 14: Ergebnisse Gutachter D	47
Tabelle 15: zusammenfassender Vergleich der Ergebnisse aller Gutachter	48
Tabelle 16: Teilergebnisse für die Berechnung des Kappa-Koeffizienten	49
Tabelle 17: Zwischenergebnisse der Übereinstimmung pro Urteilkategorie	50
Tabelle 18: Auswertungsergebnis	51
Tabelle 19: Ergebnisse nach Mehrheitsentscheidung	52
Tabelle 20: Häufigkeiten der Auswertung	53
Tabelle 21: Vierfeldertafel der ausgewerteten Medianus-SSEP ohne Probanden	54
Tabelle 22: Vierfeldertafel ausgewerteter Fälle nach Outcome	55
Abbildung 1: somatosensible Bahn	19
Abbildung 2: Medianus-SSEP	20
Abbildung 3: Medianus-SSEP eines gesunden Probanden	21
Abbildung 4: Vier-Kanal EMG der Firma Nicolet Biomedical	28
Abbildung 5: Bewertungsbogen Medianus-SSEP	30
Abbildung 6: Medianus-SSEP eines Patienten mit günstigem neurologischem Outcome	32
Abbildung 7: Medianus-SSEP mit einem günstigem neurologischem Outcome	33
Abbildung 8: Medianus-SSEP eines Patienten mit schlechtem neurologischem Outcome, aber günstigem Befundmuster	34
Abbildung 9: Medianus-SSEP eines Patienten mit schlechtem neurologischem Outcome	35
Abbildung 10: Medianus-SSEP eines Patienten mit schlechtem neurologischem Outcome ...	36

1. Zusammenfassung

In den entwickelten Industrienationen sind kardiovaskuläre Erkrankungen die häufigste Todesursache. Nach einer kardiopulmonalen Reanimation überleben lediglich 20 - 40% der Patienten ungeachtet des neurologischen Outcomes, wenn sie mit einem suffizienten Kreislauf das Krankenhaus erreichen. Da im weiteren Verlauf der meist entstandene hypoxische Hirnschaden prognosebestimmend ist, ist es äußerst wichtig schon frühzeitig das neurologische Outcome des Patienten einzuschätzen und damit das weitere Procedere korrekt einzuleiten. In zahlreichen Studien der vergangenen Jahre konnte gezeigt werden, dass die Ableitung der Medianus-SSEP eine zuverlässige Methode darstellt, um ein schlechtes neurologisches Outcome bei komatösen Patienten nach Reanimation vorherzusagen und anderen Untersuchungsmethoden dabei überlegen ist. In wie weit die Beurteilung der Medianus-SSEP untersucherabhängig ist, wurde bisher noch nicht ausreichend untersucht und soll daher Gegenstand dieser Promotionsarbeit sein.

Wir untersuchten Medianus-SSEP von 133 erfolgreichen reanimierten Patienten. 94 Patienten verstarben oder entwickelten ein apallisches Syndrom im weiteren Verlauf (GOS 1+2) und 39 Reanimierte überlebten mit neurologischen Defiziten verschiedenen Ausmaßes (GOS 3-5). Eingeschlossen wurden Patienten nach nichttraumatisch bedingtem Herzkreislaufstillstand, die mindestens 48 Stunden überlebten. In der Gruppe mit schlechtem neurologischen Outcome finden sich 63 Männer und 31 Frauen, mit einem Durchschnittsalter von 64,3 Jahren. Die Gruppe mit moderatem bis günstigem neurologischen Outcome besteht aus 32 Männer und 7 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 59,1 Jahren. Eine Gruppe aus 30 gesunden Probanden, 25 Männer und 5 Frauen, mit einem durchschnittlichen Alter von 35 Jahren diente als Kontrollgruppe. Von jedem reanimierten Patienten beziehungsweise gesunden Probanden wurde jeweils eine Medianus-SSEP Untersuchung durch vier in der SSEP-Auswertung erfahrene Neurologen (Gutachter) unabhängig voneinander befundet. Als Grundlage der Auswertung diente ein standardisiertes Auswertungsschema anhand dessen eine Zuordnung zu einer neurologischen Prognose vorgenommen werden musste. Die Beurteilung der Medianus-SSEP erfolgte anhand einer Mehrheitsentscheidung, wenn mindestens drei der vier Gutachter dieses SSEP bezüglich der daraus abzuleitenden neurologischen Prognose gleich beurteilten. Das Maß der Übereinstimmung der vier Gutachter wurde mit Hilfe des Kappa-Koeffizienten nach Fleiss berechnet.

61 der 133 reanimierten Patienten (45,9%) verstarben innerhalb der ersten vier Wochen nach Reanimation (GOS 1). 33 Patienten (24,8%) überlebten vier Wochen ohne das Bewusstsein wieder zu erlangen (GOS 2) (Apallisches Syndrom). 13 Patienten (9,8%), die das Bewusstsein

wieder erlangten, überlebten nur mit schweren neurologischen Defiziten (GOS 3). 16 Patienten (12,0%) überlebten mit geringfügigen neurologischen Defiziten (GOS 4) und 10 Patienten (7,5%) überlebten mit einer Restitutio ad integrum (GOS 5).

146 der 163 Medianus-SSEP Befunde konnten entsprechend dem zugrunde gelegten Mehrheitsprinzip durch die Gutachter ausgewertet werden. 17 Medianus SSEP konnten nicht in die Auswertung eingeschlossen werden, da 3 Medianus-SSEP mehrheitlich als nicht auswertbar beurteilt wurden und in 14 Fällen keine mehrheitliche Übereinstimmung der Gutachter erzielt wurde.

Eine schlechte neurologische Prognose konnte mit den Medianus-SSEP mit einer Sensitivität von 63%, einer Spezifität von 95%, einem positiven Vorhersagewert von 95% und einem negativen Vorhersagewert von 66% prognostiziert werden. Die Medianus-SSEP aller 30 gesunden Probanden wurden nach dem Mehrheitsprinzip von den Gutachtern zu 100% mit einer guten Prognose bewertet. Dies betrachten wir als eine Bestätigung der Korrektheit der von uns ausgewählten Bewertungsmethode. Mit einer Zufallswahrscheinlichkeit von 47% fanden wir eine Übereinstimmungsrate zwischen den Gutachtern von 87% heraus. Bei der Betrachtung aller auszuwertenden SSEP Befunde ergab sich ein Übereinstimmungsmaß von $\kappa = 0,75$, welches eine gutes Maß der Übereinstimmung charakterisiert. In der Kategorie gutes neurologisches Outcome zeigte sich sogar ein Übereinstimmungsmaß von $\kappa = 0,88$, dies bedeutet eine sehr gute Stärke der Übereinstimmung zwischen den Gutachtern. Eine gute Stärke der Übereinstimmung von $\kappa = 0,76$ fanden wir in der Kategorie schlechtes neurologisches Outcome.

Mit diesen Ergebnissen können wir zeigen, dass sich mit Hilfe der Ableitung der Medianus-SSEP eine schlechte neurologische Prognose bei komatösen Patienten nach überlebter Reanimation zuverlässig vorhersagen lässt. Durch den Vergleich mit einer Kontrollgruppe, in der alle SSEP Befunde korrekt mit günstiger neurologischer Prognose bewertet wurde, konnte die von uns vorgestellte Methode der Medianus-SSEP Bewertung ausreichend validiert werden. Die Beurteilung der Befunde mit Hilfe eines Auswertungsschemas bietet die Möglichkeit die Auswertung der Medianus-SSEP bei Patienten nach CPR zu standardisieren und weitestgehend untersucherunabhängig und damit vergleichbar durchzuführen.

Die Ergebnisse unsere Auswertung unterstützen die allgemeine Akzeptanz der Medianus-SSEP als derzeit zuverlässigsten Prädiktor des neurologischen Outcomes nach überlebtem Kreislaufstilland und demonstrieren darüber hinaus, dass mittels standardisiertem Auswertemodus kaum untersucherabhängige Unterschiede beziehungsweise Fehlinterpretationen auftreten.

2. Einleitung

2.1 Prognose nach kardiopulmonaler Reanimation

Gemäß den statistischen Zahlen der Weltgesundheitsorganisation (WHO, 2008) starben 2005 17,5 Millionen Menschen auf der Welt an den Ursachen und Folgen einer kardiovaskulären Erkrankung, darunter 7,5 Millionen an einem Akuten Myokardinfarkt und 5,7 Millionen an einem Apoplex. Die kardiovaskulären Ursachen repräsentieren 30% aller Todesursachen weltweit und rangieren somit an erster Stelle der Todesursachen. Schätzungen zufolge soll sich diese Zahl bis 2015 auf 20 Millionen Tote pro Jahr erhöhen (Statistische Bundesamt, 2008).

Dem Gesundheitsbericht des Statistischen Bundesamtes Deutschland aus dem Jahr 2008 ist zu entnehmen, dass im Jahr 2007 in der Bundesrepublik 827.155 Menschen verstarben. Auch hier stehen mit 43,4% die kardiovaskulären Erkrankungen an erster Stelle der Todesursachen. Die Inzidenz liegt damit bei 314 Toten pro 100.000 Einwohner (Statistisches Bundesamt 2008).

Laut Schätzungen erleiden in Europa jährlich mehr als 350.000 Menschen einen Herzstillstand. Als Hauptursache für einen prähospitalen Herzkreislaufstillstand sind in 82,4% der Fälle kardiale Erkrankungen zu nennen. Dies zeigt zum Beispiel eine Studie aus Schottland, die 21.175 Kreislaufstillstände untersuchte. Weitere 8,6% ließen sich auf nicht kardiale Ursachen zurückführen, wie Lungenerkrankungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen und Karzinome. Ca. 9,0% der Todesfälle wurden von Traumen, Asphyxien, Drogen und Elektrizität verursacht (Pell, et al., 2003).

Ein Herzkreislaufstillstand stellt immer ein akutes und unerwartetes Ereignis dar. Selbst nach erfolgreich verlaufender Reanimation sind die Chancen einen Kreislaufstillstand gesund und ohne neurologische Defizite zu überleben auch heute noch sehr gering. Vor allem die Folgen der hypoxisch-ischämischen Hirnschädigung während des Herzstillstandes, bei der es durch einen Sauerstoffmangel zum Neuronenuntergang kommt, bestimmen den weiteren Verlauf und die Prognose des Patienten. Je nach Studie und Betrachtungszeitraum und ungeachtet des neurologischen Outcome überleben nur 20 - 45% der reanimierten Patienten einen Herzkreislaufstillstand einschließlich der hospitalen Phase bis zu einem follow-up von einem Jahr (Zandbergen, et al., 2003), (Pfeifer, et al., 2001), (Bassetti, et al., 1996), (Graf, et al., 2008), (Rothstein, et al., 1991), (Rosén, et al., 2001), (Schneider, et al., 2009). In verschiedenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Überlebenschancen größer sind, wenn der Herzstillstand beobachtet und die zugrunde liegende Rhythmusstörung Kammerflimmern war (Atwood, et al., 2005) (Liu, et al., 2008) (Vaillancourt, et al., 2008).

Aber selbst bei beobachtetem Herzkreislaufstillstand verlassen nur 37,7% der Reanimierten die Klinik lebend (Böttiger, et al., 1999). Ein Grund für die hohe intrahospitale Mortalität ist die hypoxisch-ischämisch bedingte Schädigung, bei der es verzögert durch Apoptoseprozesse zum Untergang von Nervenzellen kommt (Padosch, et al., 2001). Bei den Überlebenden erreichen nur 10 - 30% einen Zustand ohne oder mit nur geringen neurologischen Defiziten (GOS 4 + 5) und können in ein selbstbestimmtes Leben zurückkehren (Ragoschke-Schumm, et al., 2007). Bei 30 - 50% der Langzeitüberlebenden kommt es zu milden neurologischen und psychischen Defiziten, wie zum Beispiel Symptome einer Amnesie, Depression, Lähmungen (Lim, et al., 2004) und schweren Psychosen bis hin zum Korsakoff-Syndrom (Volpe, et al., 1983). Dies erschwert die Rückkehr der Patienten in den Alltag oder den Wiedereinstieg ins Berufsleben und schränkt sie in ihrer Lebensqualität und Selbstständigkeit ein (Padosch, et al., 2001). Eine Studie der Universität Aachen von Graf et al. zeigt, dass nach der Klinikentlassung 31% der Patienten mindestens fünf Jahre überlebt haben, 16% einer Beschäftigung nachgehen konnten und 9% weiterhin Hilfe bei der Pflege zu Hause oder im Heim beanspruchen mussten (Graf, et al., 2008).

Durchschnittlich 9 - 12% der Überlebenden erlangen das Bewusstsein nicht wieder und entwickeln einen permanenten vegetativen Status, das sogenannte Apallische Syndrom oder Wachkoma (Schmidbauer, et al., 2000) (Fischer, et al., 2006). In diesem Zustand bedürfen sie einem Höchstmaß an pflegerischer Hilfe, die meist nur in Langzeitpflegeeinrichtungen möglich ist. Vor allem durch verbesserte pflegerische und rehabilitative Maßnahmen wird in Einzelfällen von einem Überleben über 40 Jahre berichtet (Jennett, 1993). Zumeist beträgt jedoch die Überlebensrate je nach Studie nach einem Jahr 19 - 53% (Hagel, et al., 1998) (Bates, 2001) und 27% nach fünf Jahren (Higahsi, et al., 1981).

Im Umfeld der Patienten resultieren erhebliche psychische und soziale Belastungen, vor allem, wenn die Pflege zu Hause erfolgt. Zusätzlich sehen sich die Angehörigen noch mit Fragen bezüglich einer Patientenverfügung, Vormundschaft und Entscheidungen über den weiteren Therapieverlauf konfrontiert.

Die Behandlung von Patienten mit schweren neurologischen Defiziten ist mit erheblichen Kosten verbunden und bedeutet eine große finanzielle Belastung des Gesundheitssystems (Graf, et al., 2002). Häufig resultiert aufgrund der Behinderung durch körperliche und geistige Einschränkung und trotz neurologischer Rehabilitation nicht selten Berufs- und Erwerbsunfähigkeit.

Dank neuer Therapieoptionen und Rehabilitationsmaßnahmen, verbessert sich die Prognose für Überlebende eines Herzkreislaufstillstandes in zunehmendem Maße. So zeigte eine

aktuelle Studie, dass 17 von 35 Langzeitüberlebenden wieder vollständig in ihr früheres Berufsleben zurückgekehrt sind und weitere 29% mit verringerter Arbeitszeit. Ein Viertel der Patienten gab an, eine geringere Lebensqualität zu haben als vor dem Ereignis und ein Fünftel berichteten von kognitiven Beeinträchtigungen (Wachelder, et al., 2009). Die Resultate einer anderen Studie zeigten ebenfalls diese Ergebnisse und zusätzlich, dass 70% der Überlebenden wieder ihren Sport- und Freizeitgewohnheiten nachgehen konnten (Schmidbauer, et al., 2000).

In der Frühphase der Behandlung auf der Intensivstation ist es demnach von großer Bedeutung, diejenigen Überlebenden nach einer Reanimation zu identifizieren, die im weiteren Behandlungsverlauf versterben oder die schwerste Form der neurologischen Schädigung – ein Wachkoma- entwickeln. Bei diesen Patienten ist es ethisch und moralisch gerechtfertigt nicht alle Möglichkeiten der Intensivtherapie auszuschöpfen bzw. die Therapie insgesamt zu begrenzen. Dafür ist es jedoch erforderlich, dass die eingesetzten Methoden der Prognosebeurteilung ein hohes Maß an Vorhersagegenauigkeit aufweisen.

2.2 Prognosekriterien

Viele Aspekte verlangen eine sichere Beurteilung und Einschätzung des Reanimierten im Hinblick auf seine zerebrale Prognose. Zum einen können aus ethischer Sicht den Betroffenen und deren Angehörigen sowie dem zuständigen Pflegepersonal eine auf unbestimmte Zeit fortgesetzte Intensivtherapie nicht zugemutet werden, wenn keine Aussicht auf eine Besserung der zerebralen Funktion und ein Wiedererlangen des Bewusstseins besteht. Zum anderen spielen wirtschaftliche Aspekte wie die Verfügbarkeit von Intensivbetten eine immer größer werdende Rolle. So müssen die zur Verfügung stehenden Ressourcen effizient genutzt werden und die stetig steigenden Ausgaben im Gesundheitssystem bedacht werden (Ragoschke-Schumm, et al., 2007). Aus diesem Grund ist es von besonderer Bedeutung, dass dem behandelnden Arzt Möglichkeiten zur Verfügung stehen, die ihm eine sichere Einschätzung der Prognose des Patienten ermöglichen. Mit diesem Thema haben sich deshalb in den letzten Jahren viele Studien auseinander gesetzt, um Kriterien für eine verlässliche Prognosevorhersage zu evaluieren. In einigen Übersichtsarbeiten wurden in den letzten Jahre die Ergebnisse zusammengefasst und veröffentlicht (Geocadin, et al., 2008), (Zandbergen, et al., 2006), (Madl, et al., 2002), (Püttgen, et al., 2007), (Bassetti, et al., 1996). Einige wichtige Erkenntnisse daraus sollen im Folgenden vorgestellt werden.

2.2.1 Demographische und präklinische Daten

Patienten, die zum Zeitpunkt des Herzstillstandes weniger als 70 Jahre alt sind, haben eine signifikant höhere Überlebenschance (Vos, et al., 1999). Eine kardiale Ätiologie des Herzkreislaufstillstandes ist prognostisch signifikant günstiger als die von Patienten mit nicht-kardialer Ursache (Kuisma, et al., 1997). Im Hinblick auf die primäre Rhythmusstörung sind Asystolie und pulslose elektrische Aktivität mit einer wesentlich schlechteren Prognose assoziiert als Kammerflimmern und –flattern (Pepe, et al., 1993). Der Erfolg einer kardiopulmonalen Reanimation bei nicht beobachtetem Herz-Kreislaufstillstand ist signifikant schlechter als bei einem Herz-Kreislaufstillstand, der beobachtet wurde (30% gegenüber 48%) (Madl, et al., 2002). Die Durchführung einer sofortigen Laienreanimation im Rahmen von Basismaßnahmen der Ersten Hilfe ist ein positiver prädiktiver Parameter für eine erfolgreiche Krankenhausentlassung (Swor, et al., 1995). Sowohl ein kurzes Zeitintervall bis zum Eintreffen des Notarztes mit Beginn einer professionellen Reanimation und Defibrillation wie auch eine kurze Zeitspanne bis zum Wiedererlangen eines spontanen Kreislaufs wirken sich positiv auf die Überlebensrate nach CPR aus (Abramson, et al., 1985).

2.2.2 Klinische Daten

Um die Komatiefe zu ermitteln, hat sich die Glasgow Coma Scale (GCS) bewährt, welche die beste verbale und motorische Reaktion des Reanimierten sowie Augenöffnen bewertet. Eine fehlende motorische Antwort auf Schmerzreize nach 72 Stunden nach CPR zeigt mit einer Spezifität von 100% ein schlechtes neurologisches Outcome an (Edgren, et al., 1994). Mit einem negativen prädiktiven Wert von 100% lässt sich anhand einer fehlenden Pupillenreaktion auf Licht drei Tage nach Reanimation eine schlechte Prognose einschätzen. Ebenso verhält es sich mit dem Kornealreflex nach 72 Stunden (Edgren, et al., 1994). Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Aussage dieser klinisch neurologischen Prädiktoren auf Patienten ohne Analgosedierung begrenzt ist.

Des Weiteren ist das Auftreten von generalisierten Myoklonien und epileptiformen Krämpfen mit einer ungünstigen neurologischen Prognose mit einer Spezifität von 96 - 100% assoziiert (Zandbergen, et al., 1998).

2.2.3 Biomarker

Die Bestimmung der Neuronenspezifischen Enolase (NSE), ein Enzym, welches in Neuronen und Gliazellen der Großhirnrinde zu finden ist, hat sich derzeit in der klinischen Praxis etabliert. Patienten mit einem NSE Wert $> 33 \mu\text{g/L}$ im Serum innerhalb der ersten drei Tage nach Reanimation, hatten allesamt ein schlechtes Outcome, das heißt, sie verstarben oder waren nach einem Monat noch komatös (Zandbergen, et al., 2006). Ein weiterer biochemischer Marker ist das Calcium-bindende Protein S100b, welches in Glia und Schwann Zellen zu finden ist und Vorgänge wie neuronale Differenzierung und Apoptose reguliert. In früheren Studien kristallisierte sich ein Cut-off Wert von $>0,7 \mu\text{g/l}$ (Pfeifer, et al., 2001) für ein schlechtes Outcome mit 100% Spezifität heraus. Eine neuere Studie aus Japan zeigte eine Überlegenheit von S100b gegenüber NSE und stellte einen 100%-spezifischen Cut-off Wert von $0,05 \text{ ng/ml}$ mit einer 100% Sensitivität nach 24 Stunden fest (Shinozaki, et al., 2009). Insgesamt existieren jedoch keine einheitlichen Cut-off Werte für ein schlechtes neurologisches Outcome, so dass es nicht gerechtfertigt ist, die zerebrale Prognose eines Reanimierten einzig von diesen Biomarkern abhängig zu machen.

2.2.4 Elektrophysiologische Untersuchungen

Große Erfahrung konnte in den vergangenen Jahrzehnten in der Prognosestellung nach Reanimation mit der Elektroenzephalographie (EEG) und den somatosensorisch evozierten Potentialen (SSEP) gesammelt werden. In vielen Studien wurden gezeigt, dass ein burst-suppression Muster oder eine isoelektrische Aktivität im EEG mit einer Spezifität von 71 - 100% eine schlechte zerebrale Prognose anzeigt und ein sicheres Zeichen für einen baldigen Tod oder ein persistierendes apallisches Syndrom darstellt (Zandbergen, et al., 2000). Nachteil der EEG Ableitung ist allerdings, dass die spontane elektrische Aktivität des Gehirns durch Sedierungsmaßnahmen, die in den ersten 48 Stunden nach Reanimation häufig erforderlich sind, unterdrückt wird, so dass die EEG Ableitung ebenfalls nur am nichtsedierten Patienten verwertbar ist. Da zudem auf der Intensivstation vielfältige Störeinflüsse die EEG Qualität beeinträchtigen, hat das EEG in den letzten zehn Jahren seine Bedeutung diesbezüglich verloren.

Im Gegensatz zum EEG sind die somatosensorisch evozierten Potentialen (SSEP) weitestgehend unabhängig von einer laufenden Analgosedierung. Ein bilateraler Ausfall des kortikalen Primärkomplexes N20/P25 ist ein sicheres Zeichen für ein schlechtes neurologisches Outcome des Patienten mit einer Spezifität von 100% (Zandbergen, et al., 1998). Gegenstand weiterer Untersuchungen sind die kortikalen Komplexe mittlerer Latenz wie N35 bis N70. Madl et al. konnten nachweisen, dass das beidseitige Fehlen der Komplexe langer Latenz bis 120msec bei Erhaltenem N20/P25 Komplex mit einer schlechten zerebralen Prognose verbunden ist (Madl, et al., 1993). Eine sichere Aussage lässt sich jedoch erst 24 Stunden nach Reanimation treffen (Gendo, et al., 2001).

In den vergangenen zwei Jahrzehnten wurde die somatosensible Ableitung des N. medianus intensiv untersucht. Viele Studien befassten sich mit dem Thema und stellten heraus, dass die Ableitung der Medianus-SSEP eine zuverlässige Methode zur neurologischen Untersuchung nach kardiopulmonalen Reanimation darstellt und die derzeit zuverlässigste Aussage bezüglich eines schlechten neurologischen Outcome erlaubt. Bisher gelang es nicht ein gutes neurologisches Outcome zu prognostizieren zu.

2.2.5 Bildgebende Diagnostik

Zunehmende Bedeutung erlangen gegenwärtig bildgebende Verfahren wie cerebrale Computertomographie (cCT). Jedoch ist die Studienlage zu diese Verfahren zum Teil noch unzureichend und deren Ergebnisse sind aufgrund geringer Fallzahlen mit Vorsicht zu interpretieren. Wegen der kurzen Untersuchungsdauer und der breiten Verfügbarkeit wurde die cCT bisher am häufigsten durchgeführt. Es hat sich gezeigt, dass Patienten mit einem schweren generalisierten Hirnödem eine signifikant schlechtere zerebrale Prognose haben als Patienten ohne Hirnödem (Morimoto, et al., 1993). Patienten mit einer Ratio grauer zu weißer Substanz $< 1,18$ verstarben zu 100%, wohingegen Patienten mit einer Ratio $> 1,18$ zu 46% überlebten (Torbey, et al., 2000).

Die Magnetresonanztomographie (MRT) kann einige Bereiche wie die Basalganglien besser darstellen und ist damit der Computertomographie überlegen. Vor allem mittels diffusionsgewichteter Aufnahmetechnik lassen sich schon frühzeitig pathologische Veränderungen identifizieren, die mit einer schlechten Prognose einhergehen (Arbelaez, et al., 1999). Der logistische Aufwand einer MRT Untersuchung beim Reanimierten erschwert derzeit noch den frühzeitigen Einsatz dieser Methode.

Hypoxische Schädigungen, die im CT und MRT nicht nachgewiesen werden können, lassen sich aufgrund einer reduzierten Perfusion mittels eines HMPAO-SPECT (hexamethylpropylenamine oxime single-photon emission CT) nachweisen und gehen mit einer schlechten neurologischen Langzeitprognose einher. Ebenfalls können hypoxische Schädigungen mit einer Positronen Emission Tomographie (PET) detektiert werden. Auch hier ist eine verminderte Durchblutung eng mit einer schlechten Prognose assoziiert (Oder, et al., 1999).

2.3 Medianus-SSEP und somatosensibles System

Die Ableitung der Medianus-SSEP stellt eine nichtinvasive diagnostische Methode zur objektiven und quantitativen Funktionsprüfung des somatosensiblen Systems dar, die relativ unabhängig von der Mitarbeit des Patienten und dessen Bewusstseinszustandes durchgeführt werden kann (Starr, 1978). Somatosensorisch evozierte Potentiale wurden 1947 erstmals von Dawson (Dawson, 1947) beschrieben. Nach Stimulation des N. medianus am Handgelenk konnten diese Potentiale auf der Kopfhaut des Menschen auf der kontralateralen Seite über der primär sensiblen Rinde lokalisiert werden. Erst 1954 gelang es Dawson mit Hilfe von elektronischen Mittelungsverfahren Reiz-unabhängige Potentialschwankungen wie Muskelartefakte oder Grund-EEG herauszufiltern (Dawson, 1954). Damit war für diese Untersuchungsmethode der Weg zum breiten klinischen Einsatz in der neurologischen Funktionsdiagnostik geebnet. Durch simultane Ableitungspunkte von Kopfhaut, Nacken und Erb'schen-Punkt können subkortikale und spinale SSEP-Komponenten ergänzend aufgezeichnet werden.

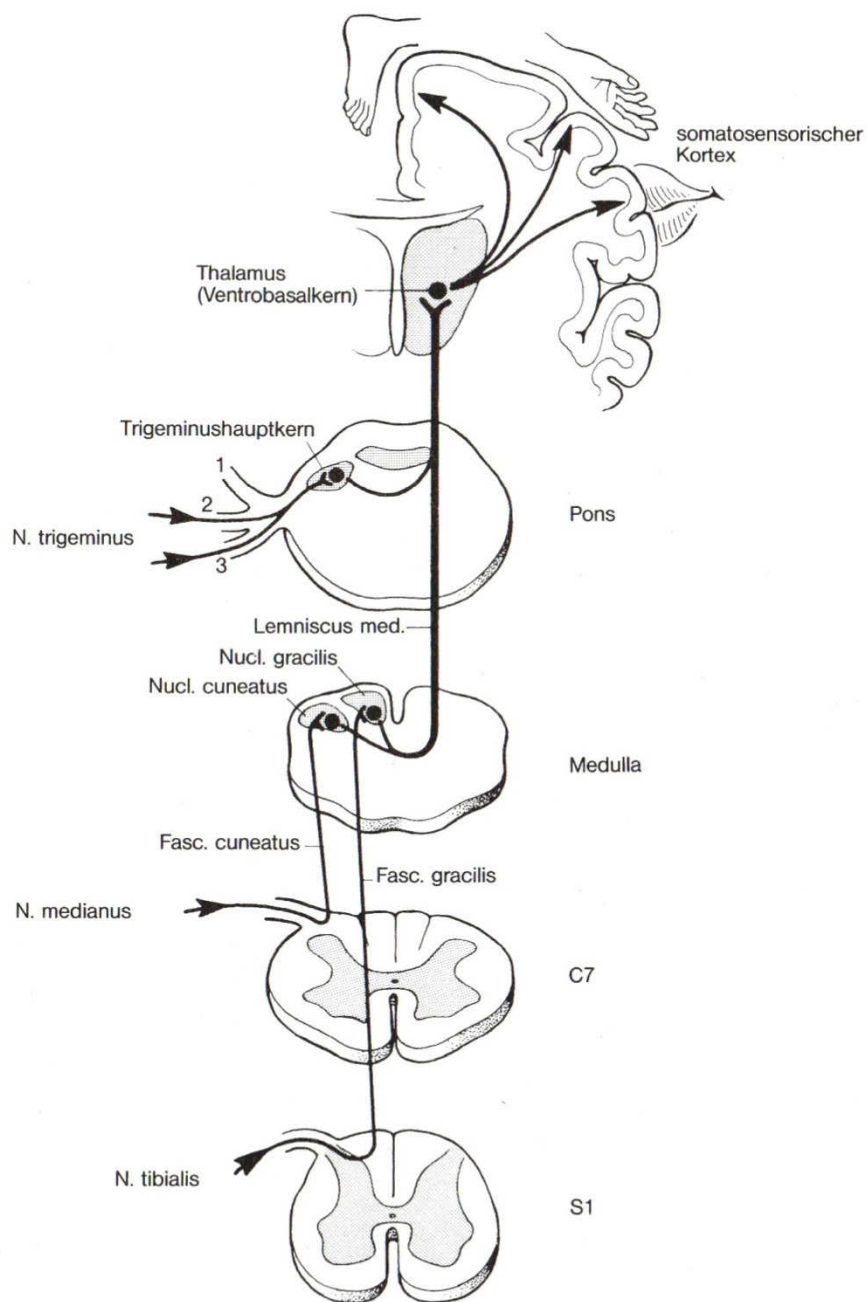
Das somatosensible System besteht in der Peripherie aus Haut-, Gelenk- und Muskelrezeptoren, die spezifische äußere und innere Reize in Nervenimpulsfolgen transformieren. Nur ein geringer Teil davon wird bewusst wahrgenommen. Die Empfindung der Berührung, Vibration und Gelenkstellung, wird auch als epikritische Sensibilität bezeichnet. Leitungsbahnen und Schaltstationen des somatosensiblen Systems, die für die Generation spinaler, subkortikaler und kortikaler Komponenten bedeutsam sind, werden auch spezifisches somatosensibles System genannt. Bei einer mechanischen Reizung werden schnell, modalitätsspezifisch und exakte Reizabbildungen zur sensiblen Großhirnrinde geleitet. Die Weiterleitung einer Stimulation des Nervus medianus am Handgelenk nimmt dabei folgenden anatomischen Weg nach dem Eintritt über das sensorische Hinterhorn auf spinaler Ebene: Fasciculus cuneatus, Nucleus cuneatus, hier kreuzt die Bahn auf die Gegenseite und läuft im kontralateralen Lemniscus medialis weiter zum ventrobasaler Thalamuskern, Tractus thalamocorticalis und Gyrus postcentralis, der dem primär sensiblen Kortex entspricht (Albe-Fessard, 1967). Der sensorische Kortex ist somatotopisch gegliedert, wobei die Hand in der lateralen Region des Gyrus postcentralis präsentiert wird. Durch die Kreuzung auf spinaler Ebene, wird stets eine Seite auf der kontralateralen Hemisphäre repräsentiert und kann dort nach peripherer Stimulation abgeleitet werden (Abbildung 1).

Auf der Medizinischen Intensivstation des Universitätsklinikums Jena werden somatosensorisch evozierten Potentiale des Nervus medianus mit Hilfe eines 4-Kanal Elektromyographen (Spirit) der Firma Nicolet Biological geschrieben. Diese vier Kanäle

ermöglichen es simultan den Erb-Punkt, untere und obere Nackenregion und den primär sensiblen Kortex abzuleiten. Für die Ableitung der Medianus-SSEP wird die standardisierte Methode nach Stöhr angewendet. Die Elektrode für das Erb-Potential befindet sich 3cm oberhalb der Clavicula hinter dem M. sternocleidomastoideus, für die untere Nackenpartie auf dem Dornfortsatz von C7 und für die obere Nackenpartie auf dem Dornfortsatz von C2. Die Potentiale des primär sensiblen Kortex werden entsprechend dem „ten-twenty Schema“ 7-8cm lateral der Mittellinie und 2-3cm hinter der Scheitel-Ohr-Linie des Kopfes abgeleitet. An dieser Stelle finden sich die höchsten Potentiale nach Stimulation der kontralateralen Hand und werden links mit C'3 und rechts mit C'4 bezeichnet. Die Referenzelektrode Fz wird frontomedian platziert (Abbildung 2). Dieses von uns verwendete Ableitschema der Medianus-SSEP entspricht dem klassischen Schema von Stöhr (Stöhr, et al., 2005) und wurde bei den reanimierten Patienten erstmalig ca. 48 Stunden nach Reanimation abgeleitet und nach Möglichkeit erneut nach weiteren 24 bis 48 Stunden. In der Referenzgruppe wurde die Ableitung einmalig durchgeführt. Die Stimulation des N. medianus erfolgte am Handgelenk. Die Analysezeit betrug 200 mSek und die Impulsstärke bis zu 40 mA. Gemittelt wurden 1000 Impulse pro Stimulation. Für jede Hemisphäre wurden zwei identische und reproduzierbare Kurven gefordert. Um eine artefaktfreie Aufzeichnung zu garantieren, wurden möglichst alle Geräte mit Wechselstrom und Magnetfelder ausgeschaltet. Patienten und Probanden wurden in einer entspannten und möglichst stör- und geräuschfreien Atmosphäre bequem gelagert und untersucht, soweit dies auf der Intensivstation möglich war. Der Oberkörper sollte dabei um 30° erhöht sein. Um die Impedanz der Haut an den Ableitungspunkten so gering wie möglich zu halten, wurde die Haut mit einer speziellen Reinigungspaste behandelt und die Napfelektroden für die kortikalen Ableitungen mit einem Kontaktgel befestigt. Für die übrigen Ableitpunkte wurden standardisierte Klebe-Elektroden verwendet. Schmerzen, Frieren oder Harndrang sollten vor der Untersuchung bedacht und beseitigt werden, da dies sonst zu negativen Einflüssen führen kann. Die Untersuchung galt als beendet, wenn von jeder Hemisphäre zwei deckungsgleiche Kurven dokumentiert waren. Die Zeit- und Amplitudenmarker wurden stets durch einen in der Untersuchung erfahrenen Arzt gesetzt und gespeichert. Die Nomenklatur der Marker bezeichnet einerseits die Polarität und andererseits die Zeit nach Stimulation in mSek. Dabei werden Potentiale mit N bezeichnet, die sich negativ von der isoelektrischen Linie abheben und dementsprechend positive Auslenkungen mit P. Zum Beispiel bedeutet N20, ein negativer Ausschlag nach 20 mSek. Erb, N13a/ N13b entsprechen der peripheren Nervenleitung und den Nackenpotentialen. Zu den kortikalen Potentialen kurzer Latenz zählen P15, N20, P25 und zu Potentialen mittlerer Latenz N35, N50

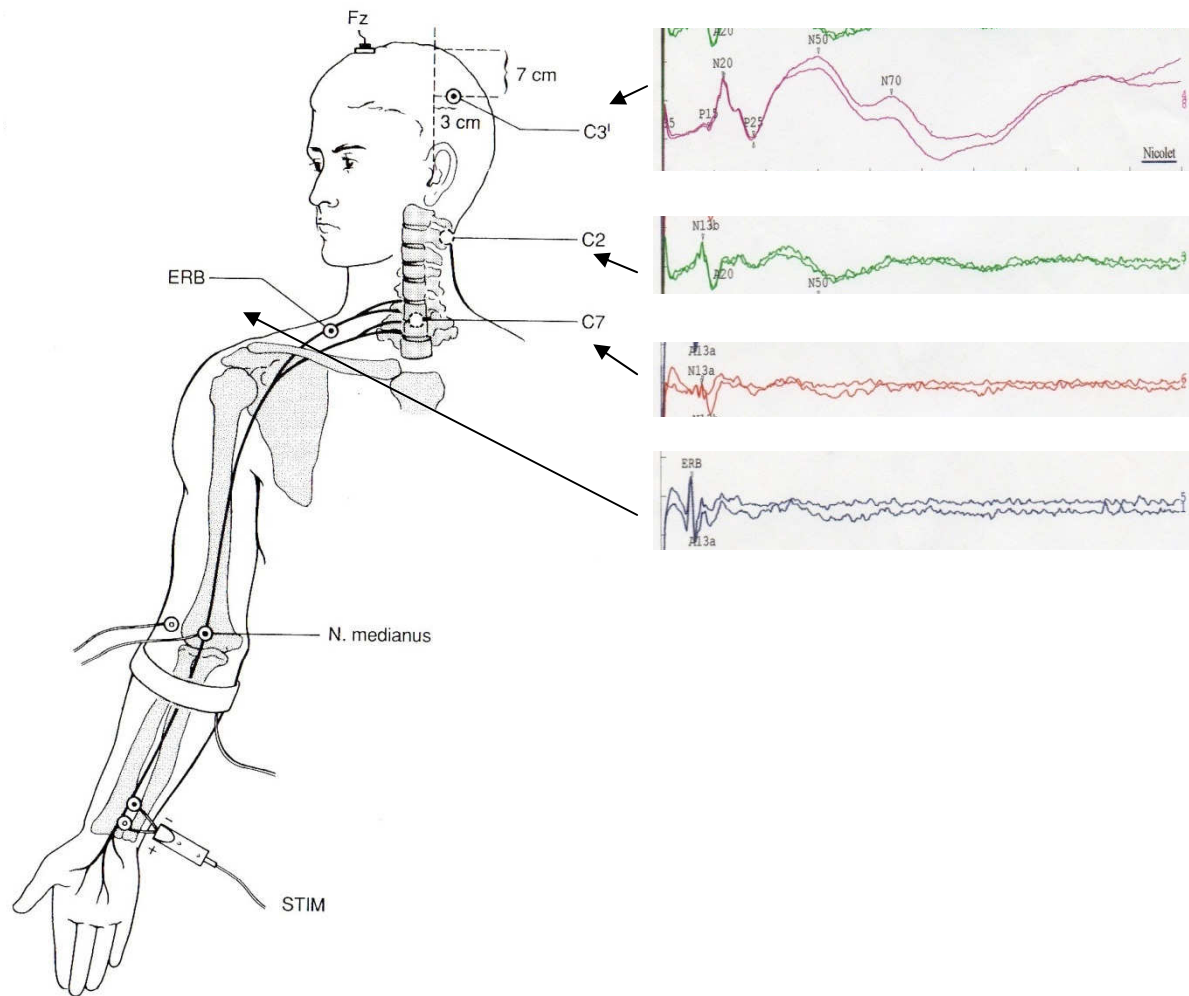
und N70. Als Potentiale langer Latenz werden jene oberhalb von 70 msec bezeichnet (N95, usw.). Die einzelnen Potentiale können spezifischen Regionen der Erregungsleitungsbahn zugeordnet werden. Die synaptische Verschaltung im Armplexus zeigt das Erb Potential, im Hinterhorn N13a, im Nucleus cuneatus N13b, im Thalamus P15 und Potentiale, die später als 20 mSek auftreten charakterisieren eine Reizverarbeitung auf kortikaler Ebene. Die Zuordnung der Marker in den einzelnen Kurven erfolgte manuell durch einen in der Untersuchung erfahrenen Arzt (Abbildung 3).

Abbildung 1: somatosensible Bahn



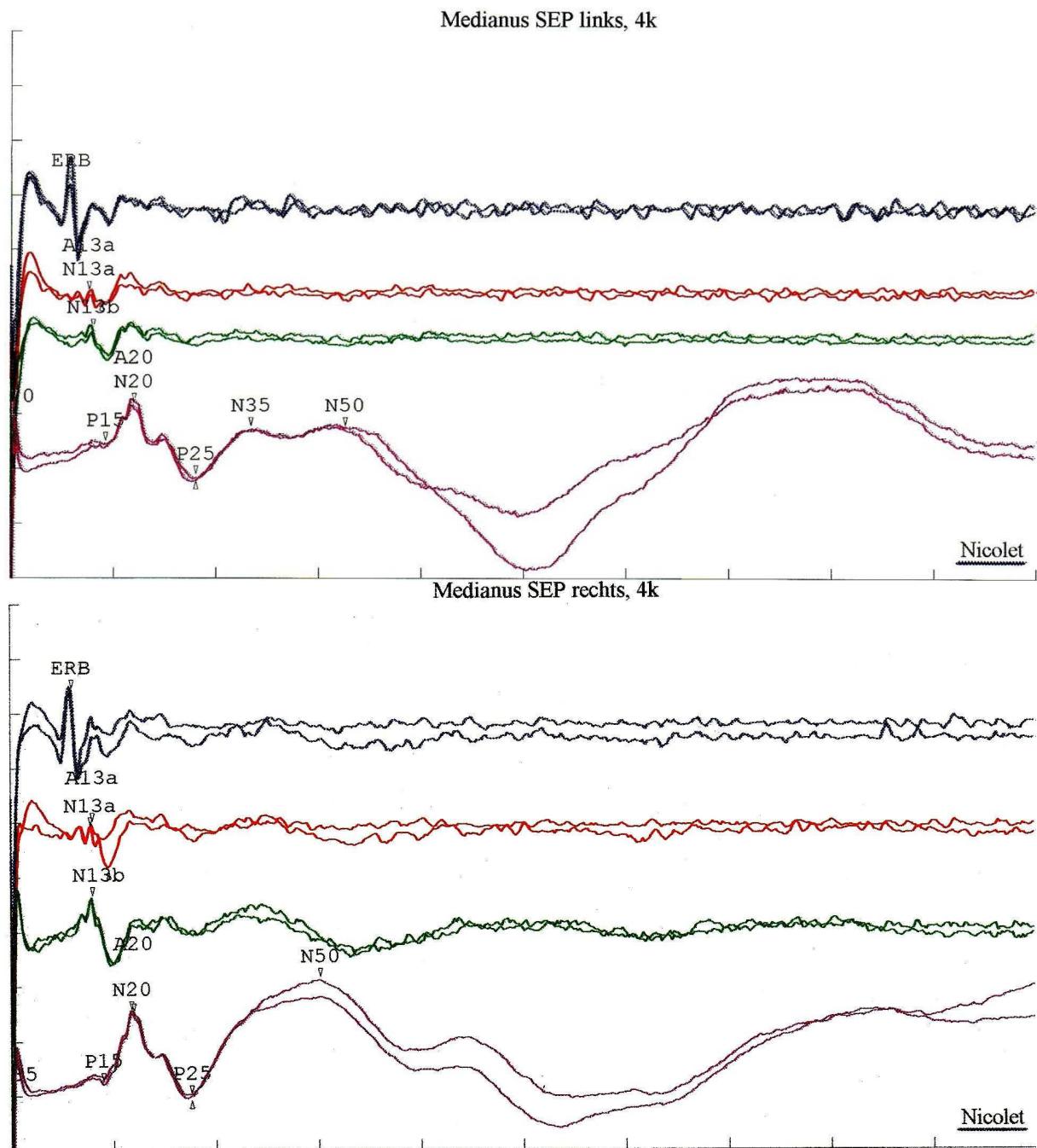
Schematische Darstellung der somatosensiblen Leitungsbahn sowie die somatotopische Gliederung des sensiblen Kortex (Stöhr, et al., 2005)

Abbildung 2: Medianus-SSEP



Technik der Stimulation und Ableitung der Reizantworten von Erb-Punkt, der unteren und oberen Nackenpartie und der Kopfhaut über dem Handareal der primär sensiblen Rinde (Stöhr, et al., 2005)

Abbildung 3: Medianus-SSEP eines gesunden Probanden



Befund eines gesunden Probanden: kortikale Komplexe beidseits nachweisbar (N20 + mind. 1 Komplex mittlerer bzw. langer Latenz, Amplitudendifferenz N20 < 50%)

3. Aufgabenstellung

Die Ableitung der Medianus-SSEP nach kardiopulmonaler Reanimation wurde in zahlreichen klinischen Studien untersucht. Wie bereits im einleitenden Teil beschrieben wurde, sind die Medianus-SSEP eine der wichtigsten und verlässlichsten Methoden, um das neurologische Outcome bei komatösen Patienten nach CPR vorherzusagen. Bei Analyse der Literatur ist jedoch aufgefallen, dass es bisher kaum Informationen darüber gibt, wie untersucherabhängig die Auswertung eines Medianus-SSEP ist. Eine einzige Studie, die wir fanden, zeigt eine mäßige Übereinstimmung der Untersucher und basiert auf Auswertungskriterien, die von den Untersuchern selbst festgelegt wurden (Zandbergen, et al., 2006). Wegen des hohen Stellenwertes der Medianus-SSEP für die Einschätzung der zerebralen Prognose nach kardiopulmonaler Reanimation ist es aus unserer Sicht von Bedeutung, dass die Beurteilung der Medianus-SSEP keinen großen individuellen, das heißt untersucher-abhängigen, Einflüssen in der Interpretationen unterliegt. Dies würde die Zuverlässigkeit der Methode zur möglichst objektiven Einschätzung der zerebralen Prognose von komatösen Reanimierten einschränken.

Ziel dieser Arbeit ist es deshalb, den Grad der Übereinstimmung in der Auswertung der Medianus-SSEP bezüglich der neurologischen Prognose nach CPR zwischen mehreren Untersuchern aus verschiedenen neurologischen Kliniken zu evaluieren. Dazu werden geblindete SSEP-Befunde Reanimierter mit unterschiedlichem zerebralen Restitutionsgrad mit Hilfe eines vorgegebenen standardisierten Auswertungsschemas untersucht. Um die Zuverlässigkeit der Methode zu evaluieren, werden darüber hinaus Medianus-SSEP Befunde von 30 gesunden Probanden, ebenfalls verblindet, mit ausgewertet.

Studienhypothesen:

1. Die auf der medizinischen Intensivstation abgeleiteten Medianus-SSEP erfüllen sowohl für die Patienten-Gruppe als auch für die Gruppe der gesunden Probanden übliche Qualitätskriterien (mindestens 95% aller Befunde auswertbar).
2. Gesunde Probanden werden anhand der Medianus-SSEP durch die Gutachter übereinstimmend als „gesund“ oder mit „günstiger neurologischer Prognose“ bewertet.
3. Reanimierte mit schlechter zerebraler Prognose werden zuverlässig anhand der vorgegebenen Auswertekriterien erkannt.
4. Die Vorhersage einer guten zerebralen Prognose nach CPR ist trotz nachweisbarer kortikaler Komplexe in den Medianus-SSEP nicht zuverlässig möglich.
5. Die Übereinstimmung der Untersucher bei der Bewertung der Medianus-SSEP ist nach statistischer Berechnung gut bis sehr gut.
6. Die Medianus-SSEP stellen eine zuverlässige, im Setting einer Intensivstation bettseitig durchführbare Untersuchungsmethode zur frühzeitigen Vorhersage einer schlechten neurologischen Prognose nach Reanimation dar.

4. Material und Methode

4.1 Gutachter

Als Gutachter waren namentlich Herr Prof. Dr. Stefan Isenmann, Klinik für Neurologie, Helios Klinikum Wuppertal, Herr PD Dr. med. habil. Jörg Berrouschot, Klinik für Neurologie, Kreiskrankenhaus Altenburg, Herr OA Dr. Albrecht Günther, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Jena und Herr Dr. Marius Fischer, Klinik für Neurologie, Helios Klinikum Wuppertal tätig.

4.2 Gesunde Probanden

Von 1996 bis 1998 wurden 30 Medianus-SSEP-Ableitungen neurologisch gesunder Probanden, 25 Männer und 5 Frauen mit einem mittleren Alter von 35 Jahren für die Auswertung erfasst.

4.2.1 Einschlusskriterien Probandengruppe

- keine neurologischen Erkrankungen innerhalb der letzten 6 Monate vor der Aufzeichnung der Medianus-SSEP
- keine vorbestehenden neurologischen Ausfälle oder Herdsymptome

4.3 Reanimierte Patienten

Die Medianus-SSEP der Patientengruppe entstammen einem monozentrischen Register und wurden in der Zeit von 1997 bis heute auf der Medizinischen Intensivstation der Klinik Innere Medizin I am Universitätsklinikum Jena im Rahmen der Untersuchung von Prognoseprädiktoren reanimierter Patienten aufgezeichnet.

Es wurden SSEP-Ableitungen von 133 Patienten erfasst, die allgemein gültige Qualitätskriterien erfüllen und von 1997 bis 2007 abgeleitet wurden. Dabei handelte es sich um 95 Männer und 38 Frauen mit einem mittleren Alter von 63 Jahren, die eine kardiopulmonale Reanimation länger als 48 Stunden überlebt haben.

4.3.1 Einschlusskriterien Patientengruppe

- Herzkreislaufstillstand nicht traumatischer Ursache
- Erfolgreiche Reanimation mit Wiederherstellung eines spontanen Kreislaufes
- Überleben nach Reanimation ≥ 48 h

4.3.2 Erfassung der Patientendaten

Demographische Daten

Das Alter und das Geschlecht der Patienten wurden dokumentiert.

Reanimationsdaten

Im Rahmen der Reanimationsdaten wurden der Reanimationsort und –dauer, die Hypoxiezeit, die zugrunde liegende Rhythmusstörung und die Ursache für den Herzstillstand erfasst. Die Hypoxiezeit charakterisiert die Dauer vom Eintritt des Herzstillstandes bis zum Beginn suffizienter Wiederbelebensmaßnahmen. Als Reanimationsdauer wurde der Beginn der kardiopulmonalen Reanimation bis zur Wiederherstellung des Kreislaufes definiert (= ROSC).

Verlaufsdaten

Es wurde die Behandlungsdauer, die Anzahl der geschriebenen Medianus-SSEP pro Patient, die Verlegungsart sowie das Behandlungsergebnis nach spätestens 28 Tagen erfasst.

Neurologische Beurteilung

Zur Einschätzung der gemeinsamen Endpunkte Überleben und neurologisches Defizit der Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation wurde der Glasgow Outcome Score (GOS) verwendet. Dieser wurde von Jennett und Bond zur Beurteilung einer zerebralen Schädigung nach einem Schädel-Hirn-Trauma entwickelt (Jennett, et al., 1975) und findet auch heute noch unter anderem Anwendung in der klinischen Beurteilung nach einem zerebralen Schaden. Auf einer Skala von 1 bis 5 werden Patienten mit einer 1 im ungünstigsten Verlauf, das heißt Tod des Patienten, charakterisiert und mit 5 im günstigsten Fall bei vollständiger Wiederherstellung der zerebralen Leistungsfähigkeit (Tabelle 1).

Tabelle 1: Glasgow Outcome Score

Glasgow Outcome Score	
Tod	1
Apallisches Syndrom	2
Schwere Behinderung (zur Bewältigung des täglichen Lebens auf fremde Hilfe angewiesen)	3
Mäßige Behinderung (selbstständig, kaum Einschränkung im täglichen Leben)	4
keine/ leichte Behinderung (Rückkehr aller Funktionen, Wiederaufnahme Beruf, Schule, etc.)	5

Die reanimierten Patienten wurden anhand des nach 28 Tagen vorliegenden Behandlungsergebnisses in zwei Gruppen eingeteilt. Patienten mit schlechtem neurologischem Ergebnis: Glasgow Outcome Score 1 oder 2. Patienten mit günstigem neurologischem Ergebnis: Glasgow Outcome Score 3 - 5 (Tabelle 2). Wir wählten diese Einteilung, indem wir die Patienten mit schwerem neurologischem Defizit in die Gruppe mit moderatem bis gutem neurologischen Outcome zählten, weil bei all diesen Patienten ein Wiedererlangen des Bewusstseins charakteristisch ist. Ein zu erwartendes oder vorhandenes apallisches Syndrom würde eine Therapiebegrenzung rechtfertigen. Die Einteilung der Prognosegruppe entsprechend GOS 1 und 2 mit schlechtem neurologischem Outcome und GOS 3 bis 5 mit günstigem neurologischen Outcome, gleicht denen anderer Studien (Gendo, et al., 2001) (Madl, et al., 1993) (Zandbergen, et al., 2006).

Tabelle 2: Gruppeneinteilung nach Outcome

Gruppe mit schlechtem neurologischem Ergebnis n=94 (68%)	GOS 1, GOS 2
Gruppe mit günstigem neurologischem Ergebnis n=39 (32%)	GOS 3, GOS 4, GOS 5

4.4 Medianus-SSEP – Ableitung und Auswertung

4.4.1 Allgemeiner Ablauf

Für jeden untersuchten Patienten wurde ein SSEP Befund für beide Hemisphären erstellt. Danach wurden alle Patientendaten und Anmerkungen des Untersuchers geblindet. Lediglich das Ableitungsdatum, das Geschlecht und die Hemisphärenseite wurden vermerkt. Um eine unabhängige Reihenfolge der Fälle zu gewährleisten wurden die Patienten und gesunden Probanden alphabetisch geordnet und mit einer Nummer versehen. Dadurch ergab sich eine zufällige Anordnung der Medianus-SSEP von gesunden Probanden und Patienten. Für die Auswertung der SSEP durch die verschiedenen Untersucher wurde ein Bewertungsbogen (Abbildung 5) und ein standardisiertes Auswertungsschema erstellt (Tabelle 3). Danach erfolgte der Versand an die vier unabhängigen Gutachter. Erst nachdem alle Gutachter die ausgewerteten Bögen zurückgeschickt hatten, erfolgte die Auswertung der vorliegenden Studie.

4.4.2 Vier-Kanal EMG Spirit der Firma Nicolet Biomedical

Abbildung 4: Vier-Kanal EMG der Firma Nicolet Biomedical



4.4.3 Standardisiertes Auswertungsschema

Auf dem Bewertungsbogen (Abbildung 5) mussten die Gutachter die vorliegenden Medianus-SSEP auswerten und hinsichtlich der erwarteten zerebralen Prognose befunden. Neben allgemeinen Daten wie Fallnummer, Geschlecht, Alter und Ableitungs- und Bewertungsdatum, konnten verschiedene Kurvencharakteristika nach Anzahl, Amplitude, Existenz und Seitendifferenz beurteilt werden. Mit Hilfe des standardisierten Auswertungsschema aus Tabelle 3 wurde dem Befundmuster die entsprechende Zahl im Feld „Befundmuster“ eingetragen. Am Ende des Bogens hatte der Gutachter die Möglichkeit den Befund in Normalbefund und pathologischen Befund einzustufen und die zerebrale Prognose in GOS 3-5 beziehungsweise GOS 1+2 einzustufen.

Abbildung 5: Bewertungsbogen Medianus-SSEP

Bewertungsbogen Medianus - SSEP

Fall-Nr. Geschlecht: / Alter:

Untersuchungsdatum: Bewertungsdatum:

Erb: bds. vorhanden einseitig fehlend bds. fehlend

N13a bds. vorhanden einseitig fehlend bds. fehlend

N13b bds. vorhanden einseitig fehlend bds. fehlend

kortikaler Primärkomplex (N20 P25):

bds. vorhanden einseitig vorhanden bds. fehlend

Amplitudendiff. > 50% bds. niedrige Amplitude

Sekundäre kortikale Komplexe (ab N35 bis 150 msec.)

bds. vorhanden einseitig fehlend bds. fehlend

1 Sekundärkomplex 2 Sekundärkomplexe > 2 Komplexe

Amplitudendifferenz bds. niedrige Amplituden

Kurvenqualität: gut mäßig nicht auswertbar

Befundmuster:

Kontrollgruppe

Normalbefund

patholog. Befund

CPR Pat.

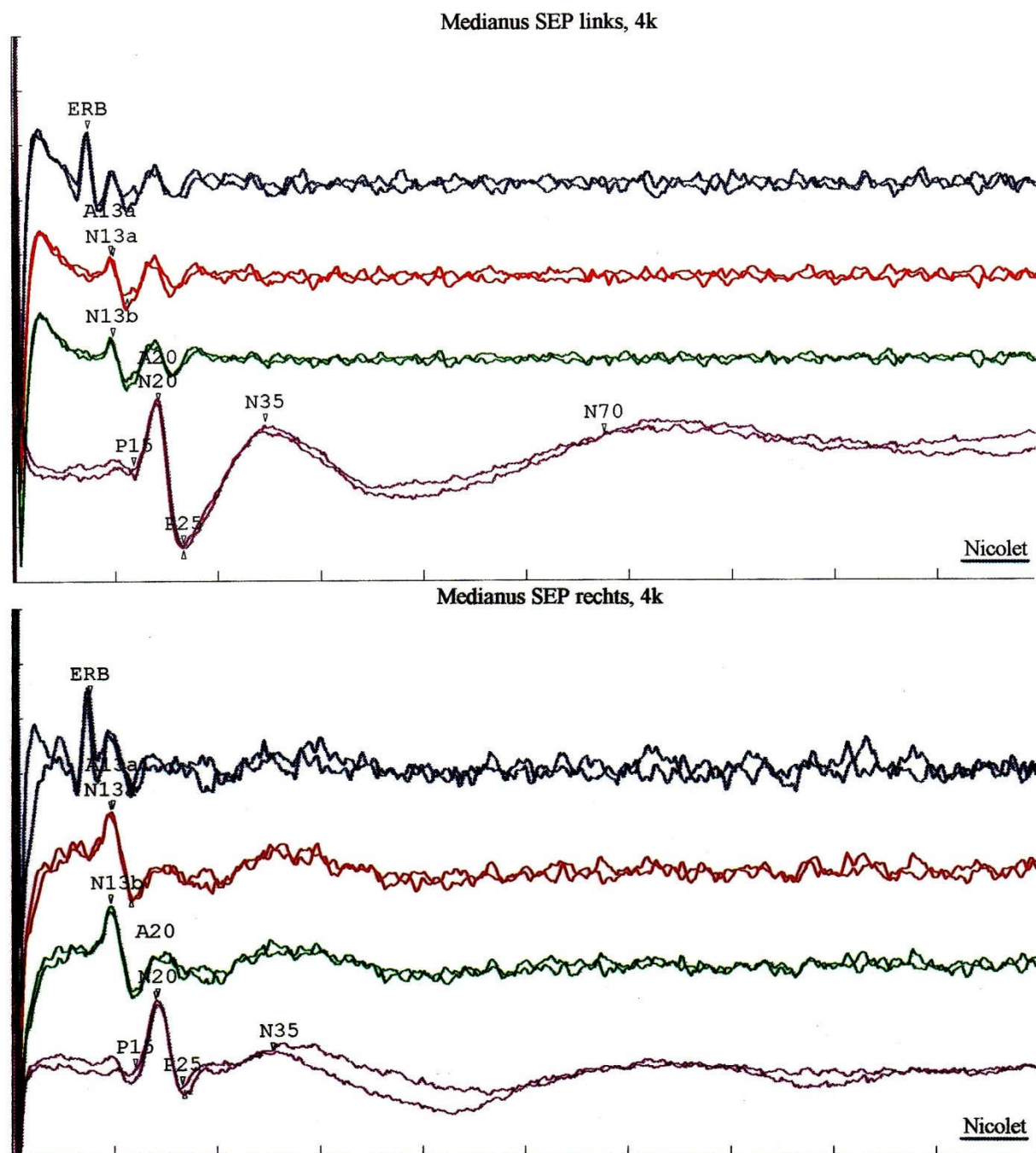
gute Prognose mgl.
GOS 3 - 5schlechte Prognose
GOS 1/2

Unterschrift :

Tabelle 3: standardisiertes Auswertungsschema

SSEP-Muster	Befund- muster	Kontrollgruppe	Patient nach Reanimation
kortikale Komplexe beidseits nachweisbar (N20 + mind. 1 Komplex mittlerer bzw. langer Latenz, Amplitudendifferenz N20 <50%)	1	Normalbefund	gute zerebrale Prognose möglich
kortikale Komplexe (N20 + mittlere und lange Latenz) nur einseitig nachweisbar	2	pathologischer Befund	gute zerebrale Prognose möglich
N20 beidseits vorhanden, einseitig nur ein N35	3	pathologischer Befund	gute zerebrale Prognose möglich
N20 beidseitig/ einseitig erhalten (auch Amplituden gemindert) keine kortikalen Komplexe mittlerer und langer Latenz	4		schlechte zerebrale Prognose
beidseits keine kortikalen Komplexe	5		schlechte zerebrale Prognose
SSEP-Ableitung erfüllt nicht die Qualitätsstandards	6		
Marker falsch gesetzt, Neueinsendung erforderlich	7		

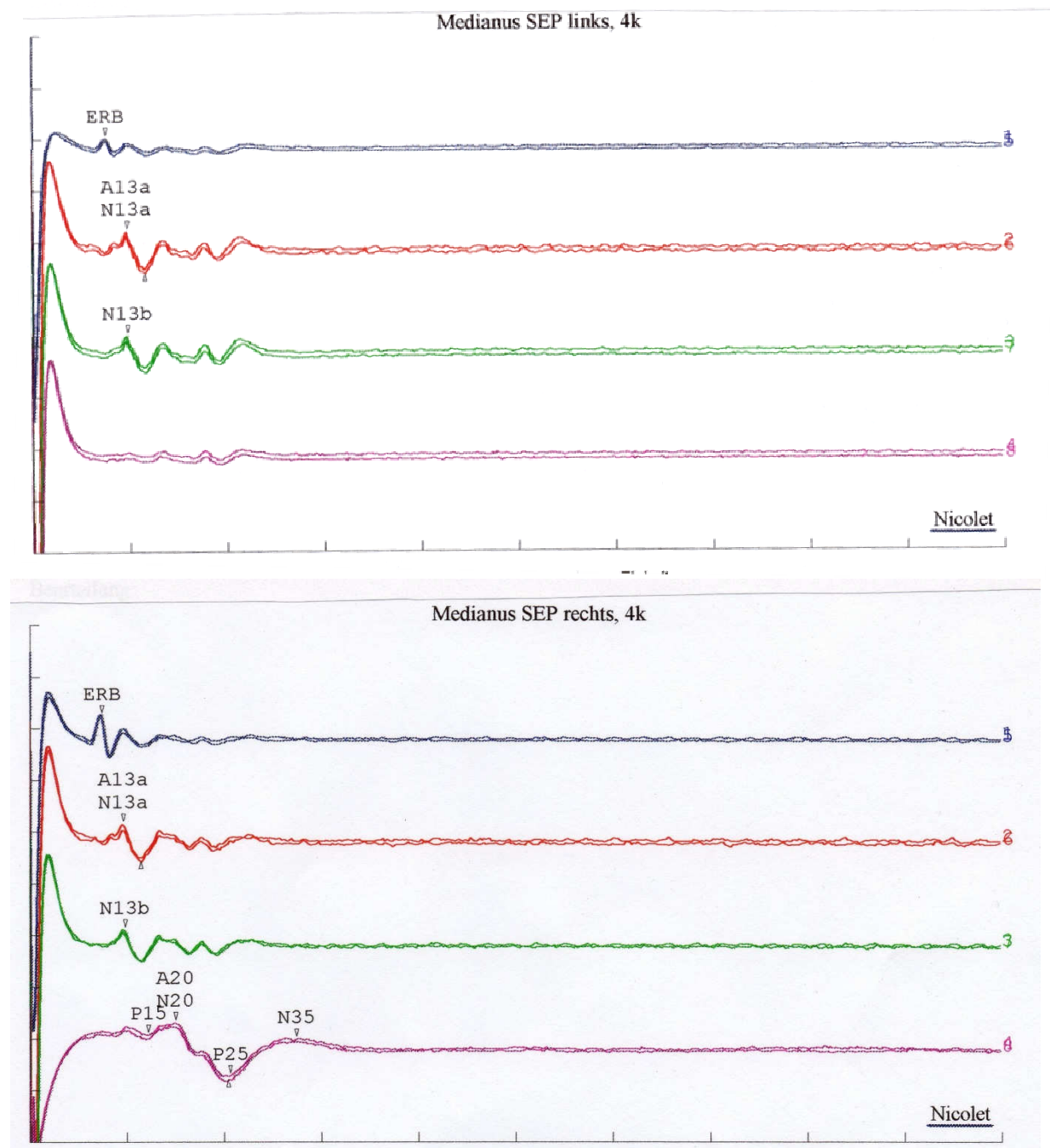
Abbildung 6: Medianus-SSEP eines Patienten mit günstigem neurologischem Outcome



Befundmuster 1: kortikale Komplexe beidseits nachweisbar (N20 + mind. 1 Komplex mittlerer bzw. langer Latenz, Amplitudendifferenz N20 < 50%)

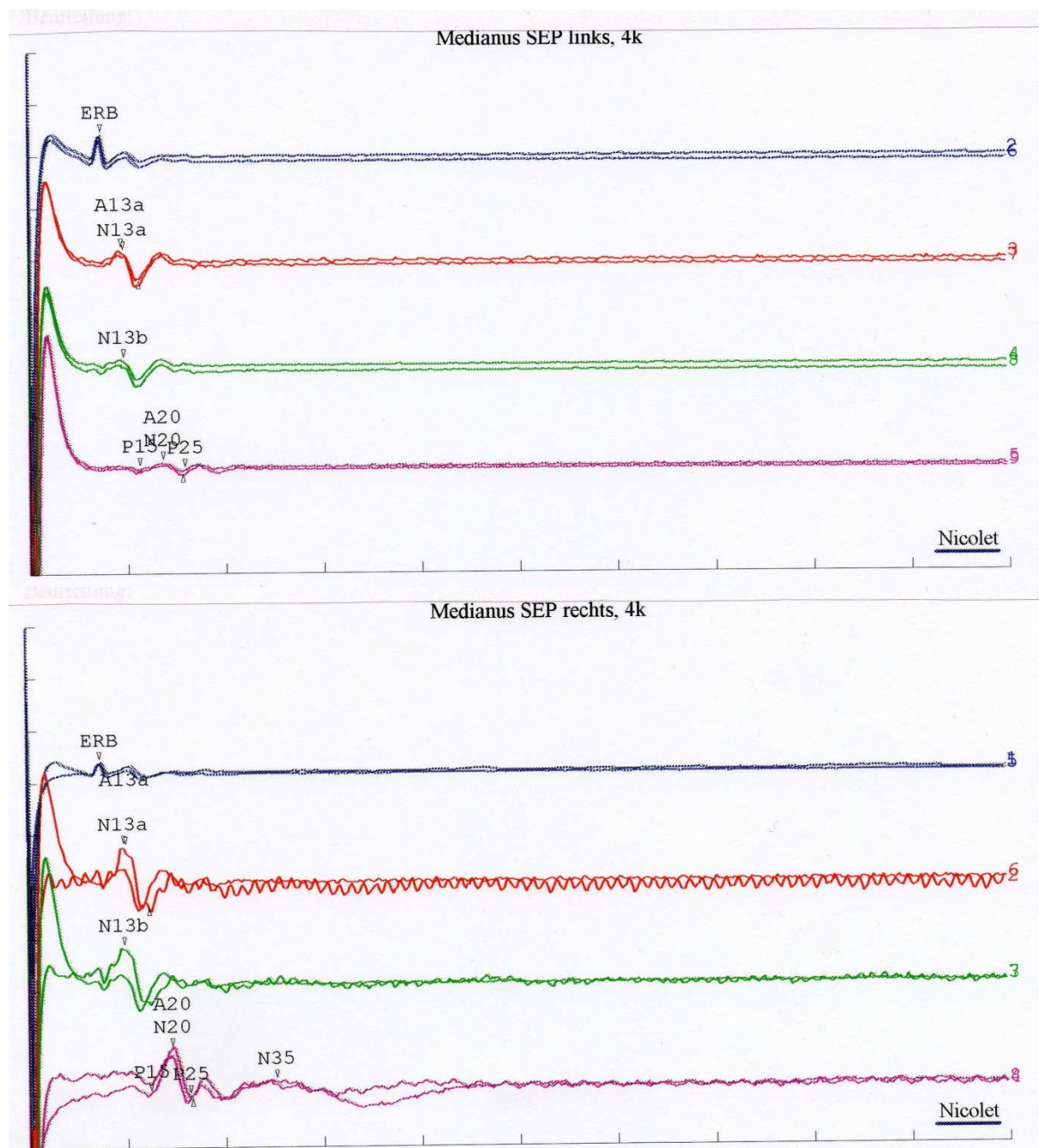
Dieses Medianus-SSEP stammt von einem Patienten mit günstigem neurologischen Outcome (GOS 4), alle Gutachter urteilten gleich.

Abbildung 7: Medianus-SSEP mit einem günstigem neurologischem Outcome



Befundmuster 2: kortikale Komplexe (N20 + mittlere und lange Latenz) nur einseitig nachweisbar
 Dieses Beispiel gehört zu einem Patienten mit günstigem neurologischen Outcome (GOS 5), alle Gutachter urteilten gleich.

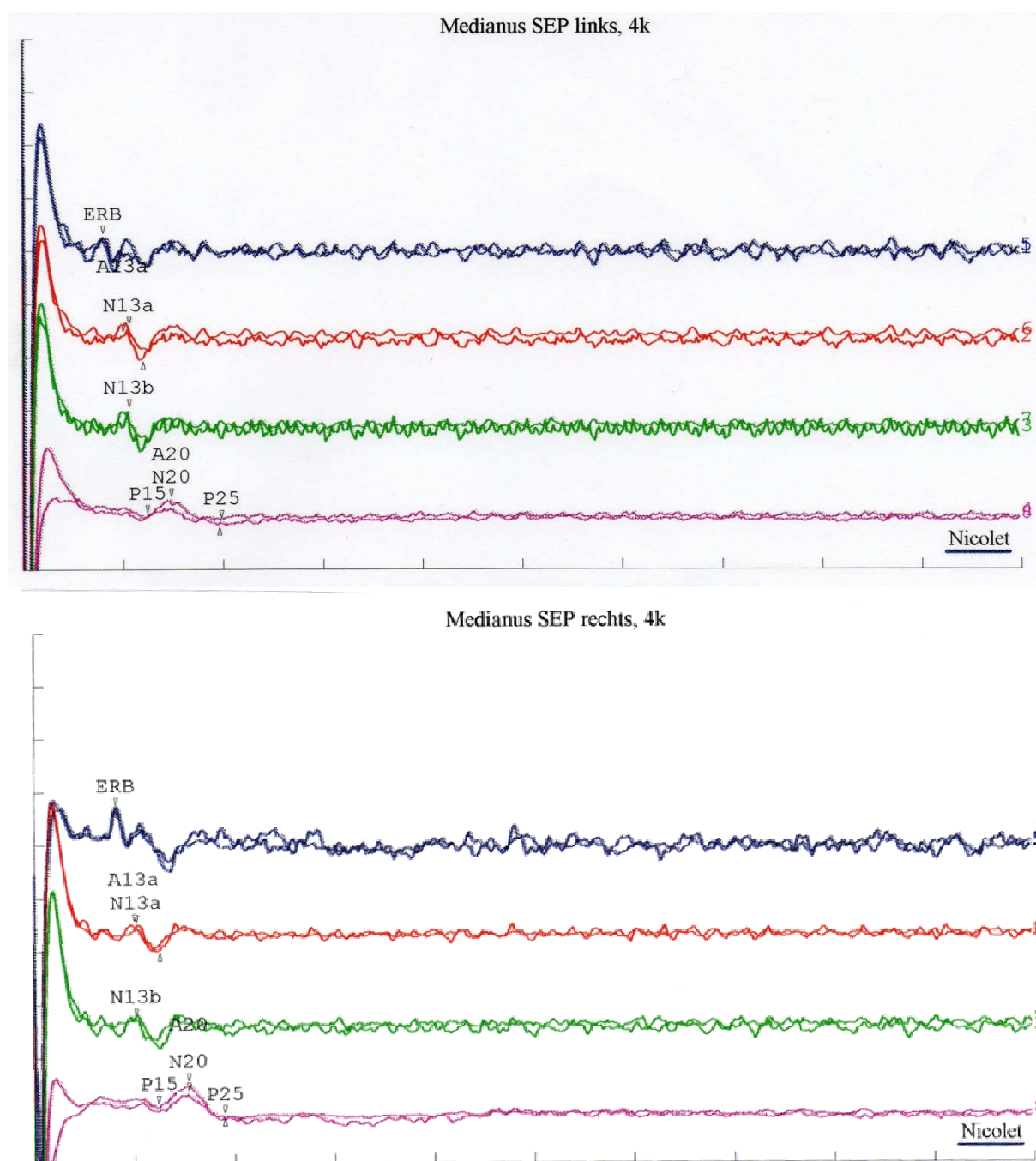
Abbildung 8: Medianus-SSEP eines Patienten mit schlechtem neurologischem Outcome, aber günstigem Befundmuster



Befundmuster 3: N20 beidseits vorhanden, einseitig nur ein N35

Alle Gutachten urteilten bei diesem Beispiel gleich und teilten dem SSEP Befundmuster 3 zu. Jedoch entstammt der Patient aus der Gruppe mit schlechtem neurologischen Outcome und wies nach vier Wochen GOS 1 auf.

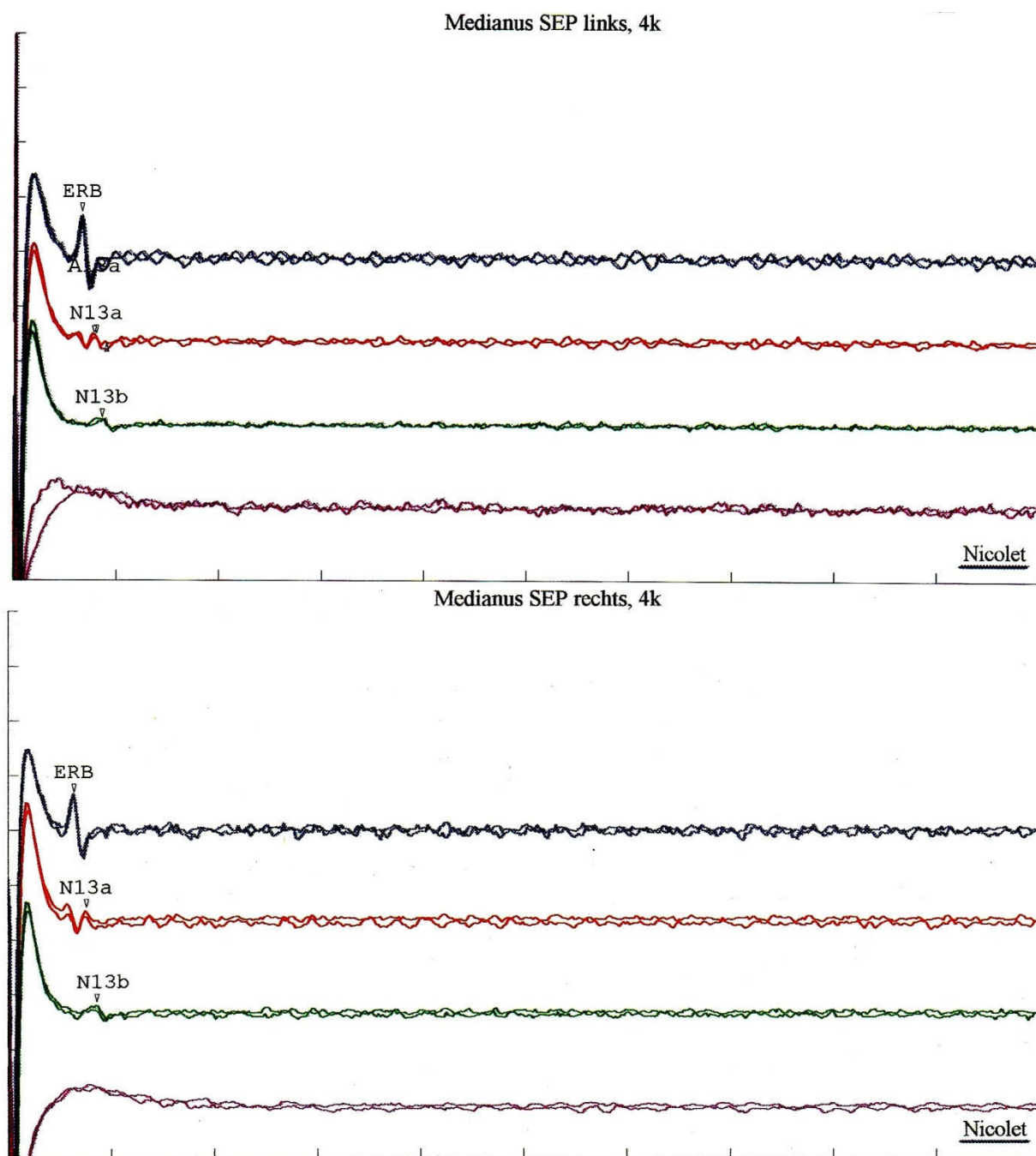
Abbildung 9: Medianus-SSEP eines Patienten mit schlechtem neurologischem Outcome



Befundmuster 4: N20 beidseitig/ einseitig erhalten (auch Amplituden gemindert) keine kortikalen Komplexe mittlerer und langer Latenz.

Dieses Medianus-SSEP gehört zu einem Patienten der Gruppe mit schlechtem neurologischem Outcome (GOS 1). Alle Gutachter urteilten gleich.

Abbildung 10: Medianus-SSEP eines Patienten mit schlechtem neurologischem Outcome



Befundmuster 5: beidseits keine kortikalen Komplexe

Alle Gutachter bewerteten dieses Medianus-SSEP mit Befundmuster 5. Der Patient entstammt der Gruppe der Patienten mit schlechtem neurologischem Outcome (GOS 1).

4.5 Statistische Analyse

Unter Verwendung der Software „SPSS für Windows Version 16.0“ wurde die statistische Auswertung der Daten durchgeführt.

Es erfolgte die Berechnung der arithmetischen Mittelwerte und deren Standardabweichungen für alle metrischen Merkmale, sowie die Berechnung der Häufigkeiten der nominalen Merkmale.

Zur Prüfung signifikanter Unterschiede metrischer Merkmale zwischen den Gruppen wurde der Chi-Quadrat Test nach Pearson verwendet. Sämtliche Tests erfolgten zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$. Ein $p\text{-Wert} \leq \alpha$ wurde als statistisch signifikanter Unterschied betrachtet.

Um eine Aussage treffen zu können, ob die Ableitung der Medianus-SSEP eine Methode zur Bestimmung des zerebralen Outcome darstellt, wurde die positive und negative Likelihood-Ratio berechnet.

Die Güte und die Übereinstimmung der Gutachter wurde mittels dem Kappa-Koeffizienten nach Fleiss überprüft und berechnet. Dieses Übereinstimmungsmaß für mehrere Beurteiler wurde von Fleiss erstmals 1971 beschrieben (Fleiss, 1971) und baut auf dem ungewichteten Koeffizienten für zwei Urteiler von Cohen auf (Cohen, 1960). Landis und Koch erarbeiteten für das Übereinstimmungsmaß Grenzwerte (Landis, et al., 1977), die sowohl für den Koeffizienten von Cohen als auch von Fleiss gelten und die Einschätzung der Kappa Werte ermöglichen (Tabelle 4). Anschließend wurde noch die Übereinstimmung pro Urteilkategorie analysiert.

Tabelle 4: Einschätzung der κ -Werte

Wert von κ	Stärke der Übereinstimmung
<0,20	schwach
0,21-0,40	leicht
0,41-0,60	mittelmäßig
0,61-0,80	gut
0,81-1,00	sehr gut

Grenzwerteinteilung für das Übereinstimmungsmaß κ (Landis & Koch 1977)

5. Ergebnisse

Insgesamt wurden 163 Medianus-SSEP von den vier Gutachtern unabhängig voneinander ausgewertet. Das Patientenkollektiv (Tabelle 5) setzte sich aus 94 Patienten (57,7%) mit schlechtem neurologischen Outcome, also GOS 1+2, und 39 Patienten (23,9%) mit günstigem neurologischen Outcome, also GOS 3-5, zusammen. Demgegenüber stand die Probandengruppe als Referenzgruppe mit 30 Probanden (18,4%). 62 reanimierte Patienten (46,6%) verstarben während des Klinikaufenthaltes, bei 94 reanimierten Patienten wurden die SSEP einmal nach CPR geschrieben, bei 36 Patienten zweimal, bei 2 Patienten dreimal und bei 1 Patienten viermal. Bei den gesunden Probanden wurde jeweils nur einmal eine SSEP-Ableitung vorgenommen.

Tabelle 5: Häufigkeit der einzelnen Kategorie

	Anzahl n	Prozent %
GOS 1+2	94	57,7%
GOS 3-5	39	23,9%
gesunde Probanden	30	18,4%
gesamt	163	100%

5.1 Reanimationsdaten und klinischer Verlauf

5.1.1 Demographische Daten

Die Patientengruppe mit schlechtem neurologischen Outcome (Tabelle 6) hat ein Durchschnittsalter von 64,3 Jahren ($\pm 12,5$) und setzt sich aus 63 Männern (67,0%) und 31 Frauen (33,0%) zusammen. In der Gruppe mit günstigem neurologischen Outcome beträgt das mittlere Lebensalter zum Zeitpunkt der Untersuchung 59,1 Jahre ($\pm 16,4$). Männer überwiegen auch in dieser Gruppe mit 32 Fällen (82,1%) gegenüber 7 Frauen (17,9%). Mit einem Durchschnittsalter von 35,0 Jahren ($\pm 14,3$) ist die Kontrollgruppe deutlich jünger und besteht aus 25 (83,3%) männlichen und 5 (16,7%) weiblichen Probanden. Während zwischen den beiden Outcomegruppen kein signifikanter Unterschied ($p = 0,082$) in der Zusammensetzung an Männern und Frauen besteht, unterscheiden sich beide Gruppen signifikant in der Altersstruktur. Reanimierte Patienten, die mit gutem neurologischen Outcome überlebten, waren mit $59,1 \pm 16,4$ Jahren signifikant jünger als Patienten mit schlechtem neurologischem Outcome $64,3 \pm 12,5$ Jahre ($p = 0,048$).

Tabelle 6: demographische Daten

		Outcome		
		GOS 1+2	GOS 3-5	Proband
Geschlecht	männlich	63 (67,0%)	32 (82,1%)	25 (83,3%)
	weiblich	31 (33,0%)	7 (17,9%)	5 (16,7%)
Alter	Mittelwert in Jahren	64,3	59,1	35,0
	Standardabweichung	$\pm 12,5$	$\pm 16,4$	$\pm 14,3$

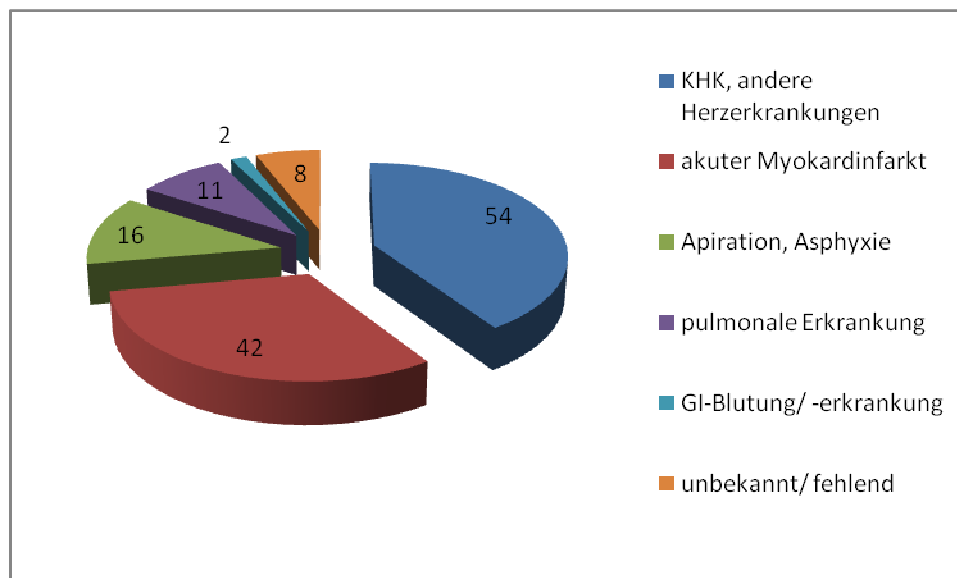
5.1.2 Ursachen für einen Herzstillstand

Bei 42 Patienten (44,7%) mit schlechtem Outcome konnte als Ursache für den Herzstillstand eine koronare Herzerkrankung und andere kardiale Erkrankungen, wie dilatative Kardiomyopathie und Hypertonie festgestellt werden (Tabelle 7). Bei 25 Patienten (26,6%) lag ein akuter Myokardinfarkt, bei 11 (11,7%) eine Aspiration oder Asphyxie, bei 9 (9,6%) eine pulmonale Erkrankung, bei 1 (1,1%) eine gastrointestinale Blutung vor. In 6 Fällen (6,4%) war die Ursache unbekannt. In der Gruppe mit günstigem neurologischem Outcome führte in 12 Fällen (30,8%) eine kardiale Erkrankung, in 17 Fällen (43,6%) ein akuter Myokardinfarkt, in 5 Fällen (12,8%) eine Aspiration, in 2 Fällen (5,1%) eine pulmonale Erkrankung und in 1 Fall (1,1%) eine gastrointestinale Blutung zu einem Herzstillstand. In 2 Fällen (5,1%) konnte die Ursache nicht ermittelt werden (Diagramm 1). Während in der Gruppe mit schlechtem neurologischem Outcome eine koronare oder eine andere Herzkrankheit signifikant häufiger die Ursache für einen Herzkreislaufstillstand darstellte ($p = 0,001$), war in der Gruppe mit günstigem neurologischem Outcome ein akuter Myokardinfarkt signifikant häufiger die Ursache ($p < 0,001$).

Tabelle 7: Ursache Herzstillstand

		tatsächliches Outcome		Signifikanz p
		GOS 1+2 N = 94	GOS 3-5 N = 39	
KHK, andere Herzerkrankungen	Anzahl n	42	12	0,001
	% von Outcome	44,7%	30,8%	
Akuter Myokardinfarkt	Anzahl n	25	17	<0,001
	% von Outcome	26,6%	43,6%	
Aspiration, Asphyxie	Anzahl n	11	5	0,451
	% von Outcome	11,7%	12,8%	
GI-Blutung/ - Erkrankungen	Anzahl n	1	1	
	% von Outcome	1,1%	2,6%	
pulmonale Erkrankung	Anzahl n	9	2	
	% von Outcome	9,6%	5,1%	
unbekannt	Anzahl n	6	2	
	% von Outcome	6,4%	5,1%	
gesamt	Anzahl N	94	39	
	% von Outcome	100,0%	100,0%	

KHK: Koronare Herzerkrankung, GI: gastrointestinal

Diagramm 1: Ursache Herzstillstand aller Patienten

5.1.3 Reanimationsbezogene Daten

53 (56,4%) Patienten mit schlechtem neurologischen Outcome wurden in häuslicher Umgebung (Tabelle 8), 21 (22,3%) auf einer Krankenstation, während des Krankentransports oder in einer Arztpraxis, 11 (11,7%) auf der Straße oder in öffentlichen Einrichtungen und 9 (9,6%) auf der Intensivstation oder der Zentralen Notaufnahme reanimiert. 18 Patienten (46,2%) aus der Gruppe der Patienten mit günstigem neurologischem Outcome wurden in häuslicher Umgebung reanimiert, 13 (33,3%) auf einer Krankenstation, 4 (10,3%) auf der Straße oder einer öffentlichen Einrichtung, 2 (5,1%) auf einer Intensivstation oder Notaufnahme und 2 (5,1%) an einem anderen Ort. Fasst man den Reanimationsort zu intrahospitaler und extrahospitaler Umgebung zusammen, so zeigt sich mit $p = 0,200$ kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Outcomegruppen. Patienten mit schlechtem Outcome wurden im Mittel 25,1 Minuten ($\pm 15,8$) reanimiert. Die Hypoxiezeit betrug im Durchschnitt 10,3 Minuten ($\pm 5,5$). Patienten mit günstigem Outcome wurden im Mittel 30,7 Minuten ($\pm 27,0$) reanimiert und die Hypoxiezeit betrug durchschnittlich 4,5 Minuten ($\pm 3,8$). Diese Werte zeigen, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Hypoxiezeit besteht ($p < 0,001$), wohingegen kein signifikanter Unterschied im Bezug auf Reanimationsdauer ($p = 0,128$) zu finden ist. Während bei 53 Patienten (56,4%) mit GOS 1+2 Asystolie und bei 35 (37,2%) Kammerflimmern hauptsächlich als Rhythmusstörung zugrunde lag, wurde bei 10 Patienten mit GOS 3-5 (25,6%) Asystolie und bei 29 (74,4%) Kammerflimmern festgestellt. Die Berechnung zeigt, dass mit $p = 0,001$ Asystolie bei schlechtem neurologischem Outcome und mit $p < 0,001$ Kammerflimmern bei

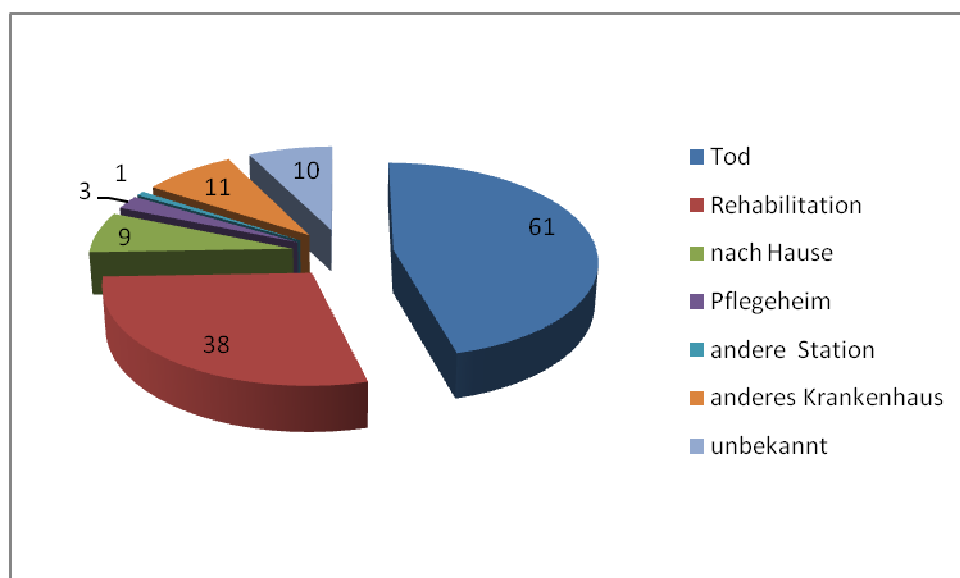
günstigem neurologischem Outcome signifikant häufiger die zugrunde liegende EKG Diagnose war.

Tabelle 8: reanimationsbezogene Daten

		gesamt	tatsächliches Outcome		Signifikanz
			GOS 1+2	GOS 3-5	
Reanimationsort	häusliche Umgebung	71	53 (56,4%)	18 (46,2%)	p=0,282
	Krankenstation, -transport, Arztpraxis	34	21 (22,3%)	13 (33,3%)	p=0,186
	Straße, öffentliche Einrichtung	15	11 (11,7%)	4 (10,3%)	
	ITS, ZNA	11	9 (9,6%)	2 (5,1%)	
	sonstiges	2	0 (0%)	2 (5,1%)	
Hypoxiezeit	Mittelwert in Minuten	8,6	10,3	4,5	p<0,001
	Standardabweichung	±5,7	±5,5	±3,8	
Reanimationsdauer	Mittelwert in Minuten	26,8	25,1	30,7	p=0,128
	Standardabweichung	±19,9	±15,8	±27,0	
EKG Diagnose	Asystolie	63	53 (56,4%)	10 (25,6%)	p=0,001
	Kammerflimmern	64	35 (37,2%)	29 (74,4%)	p<0,001
	elektromechanische Dissoziation	2	2 (2,1%)	0 (0%)	
	unbekannt/ fehlend	4	4 (4,3%)	0 (0%)	

ITS: Intensivtherapiestation; ZNA: Zentrale Notaufnahme

Diagramm 2: Verlegungsart aller Patienten



5.1.4 Outcomedaten

Von 133 reanimierten Patienten verstarben 61 (45,8%) (GOS 1) und 33 (24,8%) entwickelten ein apallisches Syndrom (GOS 2). 13 (9,77%) überlebten mit schwerem neurologischen Defizit (GOS 3) und 26 (19,55%) mit geringem beziehungsweise völlig ohne neurologisches Defizit (GOS 4+5) (Tabelle 9). Die mittlere Verweildauer auf der Intensivstation betrug für Patienten mit GOS 1+2 $12,7 \pm 8,6$ Tage gegenüber $15,2 \pm 11,0$ Tage für Patienten mit GOS 3-5. Von den 72 überlebenden Patienten wurden 38 in eine Rehabilitation und 9 direkt nach Hause entlassen, 15 wurden auf eine andere Station oder in ein anderes Krankenhaus weiterverlegt. Bei 10 Patienten fehlt diese Angabe oder war unbekannt (Diagramm 2). Die häufigste Todesursache bei den 61 Patienten, die nach 4 Wochen verstorben sind, war mit 32,8% ein hypoxischer Hirnschaden, gefolgt von einer Komplikation im Rahmen der Grunderkrankung mit 24,6%, Sepsis/ Pneumonie oder Multiorganversagen mit 29,5%, Rhythmusstörungen mit 1,6% und bei 6,6% aufgrund einer anderen Ursache. Bei 4,9% der Todesfälle fehlte diese Angabe in der Datenbank (Tabelle 10).

Tabelle 9: Outcome nach 4 Wochen

	Anzahl n (% von Gesamtzahl)
GOS 1	61 (45,9%)
GOS 2	33 (24,8%)
GOS 3	13 (9,8%)
GOS 4	16 (12,0%)
GOS 5	10 (7,5%)

Tabelle 10: Todesursache

Todesursache	Anzahl n (% von N = 61)
Hypoxischer Hirnschaden	20 (32,8%)
Sepsis/ Pneumonie, Multiorganversagen	18 (29,5%)
Grunderkrankung	15 (24,6%)
sonstige Ursache	4 (6,6%)
Rhythmusstörung	1 (1,6%)
unbekannt	3 (4,9%)

5.2 Einzelergebnisse der Gutachter

5.2.1 Gutachter A

In 117 von 154 ausgewerteten SSEP (76,0%) stimmt das Urteil des Gutachter A mit dem tatsächlichen neurologischen Ergebnis der Patienten überein. 9 von 163 Medianus-SSEP (5,5%) wurden durch den Gutachter A wegen technischer Mängel als nicht auswertbar deklariert (Tabelle 15). Von 39 Patienten mit günstigem neurologischem Outcome wurden 32 (82,1%) richtig mit günstiger Prognose bewertet und 5 (12,8%) falsch mit schlechter Prognose. Bei Patienten mit schlechtem neurologischem Outcome wurden 55 von 94 SSEP (58,5%) richtig mit schlechter Prognose und 32 (34,0%) falsch mit guter Prognose bewertet. Die Gruppe der gesunden Probanden wurde vollständig (100%) richtig mit guter Prognose bewertet (Tabelle 11).

Tabelle 11: Ergebnisse Gutachter A

			Auswertung Gutachter A			
			GOS 1+2	GOS 3-5	nicht auswertbar	gesamt
tatsächliches Outcome	GOS 1+2	Anzahl n	55	32	7	94
		% von n = 94	58,5%	34,0%	7,5%	100%
	GOS 3-5	Anzahl n	5	32	2	39
		% von n = 39	12,8%	82,1%	5,1%	100%
	gesunde Probanden	Anzahl n	0	30	0	30
		% von n = 30	0%	100%	0%	100%

Dargestellt ist die Anzahl der tatsächlich richtig und falsch ausgewerteten Befunde und der Anteil nicht ausgewerteter Befunde bezogen auf die Outcomegruppe.

5.2.2 Gutachter B

Gutachter B beurteilte in 107 von 141 ausgewerteten SSEP (75,9%) das neurologische Outcome übereinstimmend mit dem tatsächlichen neurologischen Outcome der Patienten. 22 von 163 Medianus-SSEP (13,5%) wurden durch Gutachter B als nicht auswertbar deklariert (Tabelle 15). 31 von 39 Fällen mit günstiger Prognose (79,5%) wurden richtig bewertet und 4 (10,3%) falsch mit schlechter Prognose beurteilt. Bei Patienten mit schlechter Prognose wurden 46 von 94 SSEP (48,9%) richtig mit GOS 1+2 und 30 (31,9%) falsch mit GOS 3-5 beurteilt. Auch Gutachter B wies allen gesunden Probanden (100%) eine günstige Prognose zu (Tabelle 12).

Tabelle 12: Ergebnisse Gutachter B

			Auswertung Gutachter B			
			GOS 1+2	GOS 3-5	nicht auswertbar	gesamt
tatsächliches Outcome	GOS 1+2	Anzahl n	46	30	18	94
		% von n = 94	48,9%	31,9%	19,2%	100%
	GOS 3-5	Anzahl n	4	31	4	39
		% von n = 39	10,3%	79,5%	10,3%	100%
	gesunde Probanden	Anzahl n	0	30	0	30
		% von n = 30	0%	100%	0%	100%

Dargestellt ist die Anzahl der tatsächlich richtig und falsch ausgewerteten Befunde und der Anteil nicht ausgewerteter Befunde bezogen auf die Outcomegruppe.

5.2.3 Gutachter C

Von 154 ausgewerteten SSEP teilte Gutachter C 112 (72,7%) eine Prognose zu, die dem tatsächlichen neurologischen Outcome der Patienten entsprach. 9 von 163 Medianus-SSEP (5,5%) wurden von Gutachter C als nicht auswertbar deklariert (Tabelle 15), darunter ein gesunder Proband (3,3%), wohingegen den restlichen gesunden Probanden (96,7%) eine günstige Prognose zugewiesen wurde (Tabelle 13). Von 94 SSEP mit einem schlechten neurologischen Outcome wurden 54 (57,5%) richtig mit schlechter Prognose und 33 (35,1%) falsch mit einer günstigen Prognose bewertet. In der Kategorie mit günstigem neurologischen Outcome wurden 29 von 39 Fällen (74,4%) richtig mit günstiger und 9 (23,1%) falsch mit schlechter Prognose bewertet (Tabelle 13).

Tabelle 13: Ergebnisse Gutachter C

			Auswertung Gutachter C			
			GOS 1+2	GOS 3-5	nicht auswertbar	gesamt
tatsächliches Outcome	GOS 1+2	Anzahl n	54	33	7	94
		% von n = 94	57,5%	35,1%	7,4%	100,0%
	GOS 3-5	Anzahl n	9	29	1	39
		% von n = 39	23,1%	74,4%	2,6%	100,0%
	gesunde Probanden	Anzahl n	0	29	1	30
		% von n = 30	0%	96,7%	3,3%	100,0%

Dargestellt ist die Anzahl der tatsächlich richtig und falsch ausgewerteten Befunde und der Anteil nicht ausgewerteter Befunde bezogen auf die Outcomegruppe.

5.2.4 Gutachter D

Gutachter D wertete alle 163 Medianus-SSEP als auswertbar. Bei 125 (76,7%) stimmte die Auswertung mit dem tatsächlichen neurologischen Outcome der Patienten überein und allen gesunden Probanden (100%) wurden richtig mit günstiger Prognose beurteilt (Tabelle 15). 62 der 94 Patienten (66,0%) mit schlechtem neurologischem Outcome wurden richtig mit schlechter Prognose beurteilt und 32 (34,0%) falsch mit günstiger Prognose. Von 39 Fällen mit günstigem neurologischem Outcome wurden 33 (84,6%) richtig als solche ausgewertet und 6 (15,4%) falsch mit schlechter Prognose (Tabelle 14).

Tabelle 14: Ergebnisse Gutachter D

			Auswertung Gutachter D			
			GOS 1+2	GOS 3-5	nicht auswertbar	gesamt
tatsächliches Outcome	GOS 1+2	Anzahl n	62	32	0	94
		% von n = 94	66,0%	34,0%	0%	100%
	GOS 3-5	Anzahl n	6	33	0	39
		% von n = 39	15,4%	84,6%	0%	100%
	gesunde Probanden	Anzahl n	0	30	0	30
		% von n = 30	0%	100%	0%	100%

Dargestellt ist die Anzahl der tatsächlich richtig und falsch ausgewerteten Befunde und der Anteil nicht ausgewerteter Befunde bezogen auf die Outcomegruppe.

5.2.5 Vergleich der Gutachter

Vergleicht man die Auswertungsergebnisse der verschiedenen Gutachter (Tabelle 15) miteinander, so zeigt sich, dass durchschnittlich $75,3\% \pm 1,76$ der ausgewerteten Medianus-SSEP übereinstimmend mit dem tatsächlichen Outcome der Patienten beurteilt wurden. Auch bei den nicht übereinstimmenden Auswertungen, gleichen sich die Ergebnisse der Gutachter untereinander sehr. So wurden $37,1\% \pm 2,29$ der Fälle mit schlechtem neurologischen Outcome einer guten Prognose und $8,9\% \pm 3,08$ mit gutem Outcome einer schlechten Prognose zugeteilt. Einzig bei der Anzahl an nicht auswertbaren Medianus-SSEP herrscht eine größere Schwankungsbreite, da Gutachter B 22 (13,5%) aller SSEP und Gutachter D keines (0%) der 163 Medianus-SSEP als nicht auswertbar erachtete. Dies führt im Schnitt zu $6,1\% \pm 5,70$ nicht auswertbaren Medianus-SSEP.

Tabelle 15: zusammenfassender Vergleich der Ergebnisse aller Gutachter

	Gutachter A	Gutachter B	Gutachter C	Gutachter D		Mittelwert der Häufigkeit/ Standardab- weichung
Auswertung = tatsächliches Outcome	117 von 154 76,0%	107 von 141 75,9%	112 von 154 72,7%	125 von 163 76,7%		75,3% ± 1,76
GOS 3-5 statt GOS 1+2	32 von 87 36,8%	30 von 76 39,5%	33 von 87 37,9%	32 von 94 34,0%		37,1% ± 2,29
GOS 1+2 statt GOS 3-5	5 von 67 7,5%	4 von 65 6,2%	9 von 68 13,2%	6 von 69 8,7%		8,9% ± 3,08%
nicht auswertbar	9 von 163 5,5%	22 von 163 13,5%	9 von 163 5,5%	0 von 163 0%		6,1% ±5,70

Die Tabelle zeigt die Anzahl der richtig ausgewerteten, der falsch positiven und der falsch negativem SSEP und deren Anteil im Bezug auf die Anzahl der ausgewerteten SSEP. Zusätzlich ist die Anzahl der nicht ausgewerteten SSEP und deren Häufigkeit als Anteil aller zur Verfügung stehenden SSEP dargestellt. Außerdem wurden der Mittelwert und die Standardabweichung für alle Häufigkeiten berechnet.

5.3 Übereinstimmungsmaß

5.3.1 Güte der Urteilsübereinstimmung

Anhand des Kappa-Koeffizienten von Fleiss für mehrere Beurteiler (Formel siehe Anhang) lässt sich das Übereinstimmungsmaß für subjektive Merkmalsbeurteilung berechnen. Im vorliegenden Fall handelt es sich um vier Gutachter und drei Kategorien (Medianus-SSEP, die eine gute neurologische Prognose beziehungsweise eine schlechte Prognose anzeigen und nicht ausgewertbare Medianus-SSEP). Die durchschnittliche Übereinstimmung beträgt $P = 0,87$ und besagt, dass zwei Gutachter bei einer unabhängigen Beurteilung in 87% der Urteile übereinstimmen. Greift man ein beliebiges Gutachterpaar heraus, so sind bei zufälligem Urteil mit $P = 0,47$ in 47% der Fälle mit einem gleichen Urteil zu rechnen. Das heißt im Umkehrschluss, dass in 53% der Fälle eine Übereinstimmung nicht durch Zufall erreicht wird. Der Kappa-Koeffizient für vier Gutachter und drei Merkmale beträgt $\kappa = 0,75$ und charakterisiert eine gute Stärke der Übereinstimmung (Landis, et al., 1977) (Tabelle 4). Das Signifikanzniveau von $p < 0,001$ ist im vorliegenden Fall als höchst signifikant einzustufen. Es ist also festzustellen, dass die Übereinstimmung der Gutachter mehr als überzufällig ist und bei einer Zufallswahrscheinlichkeit von 47% die Übereinstimmungsrate 87% beträgt.

Tabelle 16: Teilergebnisse für die Berechnung des Kappa-Koeffizienten

Kategorie	günstige Prognose	schlechte Prognose	nicht auswertbar
Anzahl n_{ij}	374	238	40
Anteil p_j	$p_{(\text{günstige Prognose})}=0,57$	$p_{(\text{schlechte Prognose})}=0,37$	$p_{(\text{nicht ausgewertet})}=0,06$

i: Objekt ($i=1,\dots,163$) entspricht der Anzahl SSEP; j: Kategorie (günstige Prognose, schlechte Prognose, nicht auswertbar); n_{ij} : Häufigkeit für $i=163$ Objekte der Kategorie $j=3$, das heißt, wie oft eine Kategorie beurteilt wurde (die Maximalzahl wäre bei 163 SSEP und 4 Gutachtern 652); p_j : Anteil aller Urteile, die auf Kategorie j fallen

5.3.2 Übereinstimmung pro Urteilkategorie

Der Kappa-Koeffizient nach Fleiss lässt sich nicht nur allgemein für die komplette Auswertung berechnen, sondern man kann damit auch die Übereinstimmung für jede einzelne Kategorie näher beleuchten. In der Kategorie „günstige Prognose“ sind die Gutachter mit einem Übereinstimmungsmaß von $\kappa = 0,88$ und in der Kategorie „schlechte Prognose“ mit $\kappa = 0,76$ sehr ähnlich und stimmen am höchsten überein (Tabelle 17). Gemäß der Einteilung nach Landis und Koch (Landis, et al., 1977) ergibt sich für die Kategorie „günstige Prognose“ eine sehr gute Stärke der Übereinstimmung und eine gute Stärke für die Kategorie „schlechte Prognose“ (Tabelle 4).

Tabelle 17: Zwischenergebnisse der Übereinstimmung pro Urteilkategorie

Kategorie	günstige Prognose	schlechte Prognose	nicht auswertbar
Anzahl n_{ij}	374	238	40
$\sum_{i=1}^N n_{ij} * (n_{ij} - 1)$	1062	606	32
Wahrscheinlichkeit p_i	$P_{(\text{günstige Prognose})}=0,57$	$P_{(\text{schlechte Prognose})}=0,37$	$P_{(\text{nicht auswertbar})}=0,06$
Güte d. Übereinstimmung pro Kategorie P_j	$P_{(\text{günstige Prognose})}=0,95$	$P_{(\text{schlechte Prognose})}=0,85$	$P_{(\text{nicht auswertbar})}=0,27$
Übereinstimmungsmaß κ_j	$\kappa_{(\text{günstige Prognose})}=0,88$	$\kappa_{(\text{schlechte Prognose})}=0,76$	$\kappa_{(\text{nicht auswertbar})}=0,22$

i: Objekt ($i=1,\dots,163$); j: Kategorie (günstige Prognose, schlechte Prognose, nicht auswertbar); n_{ij} : Häufigkeit für $i=163$ Objekte der Kategorie $j=3$, dass heißt, wie oft eine Kategorie beurteilt wurde (die Maximalzahl wäre bei 163 SSEP und 4 Gutachtern 652); N: Objektanzahl ($N=163$); p_j : Anteil aller Urteile, die auf Kategorie j fallen; P_j : Wahrscheinlichkeit für Übereinstimmung pro Urteilkategorie; κ_j : Koeffizient für Kategorie j; die Kategorie „nicht auswertbar“ ist nicht Ziel der Auswertung und ist hier nur der Vollständigkeit erwähnt

5.4 Ergebnisse auf der Grundlage einer Mehrheitsentscheidung

Die Einteilung der Medianus-SSEP hinsichtlich der Kategorie moderate bis gute oder schlechte neurologische Prognose beziehungsweise „nicht auswertbar“ erfolgte dadurch, dass mindestens drei der vier Gutachter übereinstimmend urteilten. Dies bedeutet, dass drei oder vier der Gutachter zur gleichen Aussage über das neurologische Outcome gekommen sind. Auf dieser Grundlage ergibt sich folgendes Ergebnis (Tabelle 18): von 163 zur Verfügung stehenden SSEP wurden 112 (68,7%) hinsichtlich der Prognose richtig bewertet und 34 (20,9%) SSEP falsch beurteilt. 3 SSEP (1,8%) wurden als nicht auswertbar deklariert und bei 14 SSEP-Befunden (8,6%) konnte keine mehrheitliche Entscheidung getroffen werden.

Tabelle 18: Auswertungsergebnis

	Auswertungsergebnis
richtig	112
% von Gesamtzahl n = 163	68,7%
falsch	34
% von Gesamtzahl n = 163	20,9%
keine Aussage	14
% von Gesamtzahl n = 163	8,6%
nicht auswertbar	3
% von Gesamtzahl n = 163	1,8%

Tabelle 19: Ergebnisse nach Mehrheitsentscheidung

			Auswertung				
			schlechte Prognose	günstige Prognose	keine Aussage	nicht auswertbar	gesamt
Tatsächliches Outcome	GOS 1+2	Anzahl n % von n = 94	53 56,4%	31 33,0%	7 7,5%	3 3,2%	94 100%
	GOS 3-5	Anzahl n % von n = 39	3 7,7%	29 74,4%	7 18,0%	0 0%	39 100%
	gesunde Probanden	Anzahl n % von n = 30	0 0%	30 100%	0 0%	0 0%	30 100%

Detaillierte Aufstellung für jede Gruppe. Die Auswertung basiert auf einer Mehrheitsentscheidung. Die Prozentwerte sind zeilenweise als Anteil des Einzelergebnisses an der Gesamtzahl der jeweiligen Outcomegruppe berechnet.

5.4.1 Ergebnisse innerhalb einer Kategorie

In der Kategorie Patienten mit schlechtem neurologischem Outcome wurden 53 von 84 (63,10%) ausgewerteten SSEP richtig beurteilt und 31 (26,90%) falsch mit einer günstigen Prognose (Tabelle 20). 3 der insgesamt 94 SSEP (3,2%) mit schlechtem neurologischem Outcome wurden als nicht auswertbar deklariert und bei 7 SSEP (7,4%) konnte keine mehrheitliche Entscheidung festgestellt werden (Tabelle 19). Bei Patienten mit günstigem neurologischen Outcome wurden 29 von 32 (90,62%) ausgewerteten SSEP richtig mit günstiger Prognose und 3 SSEP (9,38%) falsch mit schlechter Prognose bewertet (Tabelle 20). Bei 7 der insgesamt 39 (17,9%) SSEP mit günstigem neurologischen Outcome ergab sich keine Mehrheitsentscheidung (Tabelle 19). Nicht auswertbare Medianus-SSEP kamen in dieser Kategorie nicht vor. Demgegenüber wurde in der Kontrollgruppe allen gesunden Probanden (100%) eine günstige Prognose zugewiesen (Tabelle 20)

Tabelle 20: Häufigkeiten der Auswertung

			Auswertung	
			GOS 1+2	GOS 3-5
tatsächliches Outcome	GOS 1+2	Anzahl n	53	31
		% von N = 84	63,10%	36,90%
	GOS 3-5	Anzahl n	3	29
		% von N = 32	9,38%	90,62%
	gesunde Probanden	Anzahl n	0	30
		% von N = 30	0 %	100%

Ergebnisse basierend auf einer Mehrheitsentscheidung, das heißt, dass mehr als die Hälfte der Gutachter in ihrem Urteil übereinstimmten. Bezugsgröße ist die Gesamtzahl N aller ausgewerteten Befunde der jeweiligen Kategorie. 3 SSEP wurden mehrheitlich als nicht auswertbar erachtet und bei 14 SSEP kam es zu keiner Aussage. Diese 17 SSEP gehen nicht in die Auswertung mit ein und sind hier nicht aufgeführt.

5.4.2 Aussagekraft der Testergebnisse

Mit Hilfe einer Vierfeldertafel kann die Aussagekraft der Medianus-SSEP hinsichtlich der Prognoseeinschätzung reanimierter Patienten verifiziert werden. Tabelle 21 zeigt die Ergebnisse aller ausgewerteten Medianus-SSEP ohne gesunde Probanden und ohne die nicht auswertbaren Fälle. Daraus ergibt sich für die Vorhersage eines ungünstigen neurologischen Outcomes eine Sensitivität von $53/84 = 0,63$. Dies bedeutet, dass bei Patienten mit einem Outcome von GOS 1 + 2 in 63% der Fälle auch tatsächlich eine schlechte Prognose anhand der Medianus-SSEP diagnostiziert werden kann, in 37% wird die Prognose falsch als günstig eingeschätzt. Die Spezifität liegt bei $29/32 = 0,91$. Das wiederum bedeutet, dass bei Patienten mit günstigem neurologischen Outcome auch tatsächlich in 91% der Fälle das Befundmuster 1 bis 3 vorliegt. Während der positive Vorhersagewert $53/56 = 0,95$ beträgt, errechnet sich für den negativen Vorhersagewert ein Verhältnis von $29/60 = 0,48$ (Formeln siehe Anhang). Daraus leitet sich ab, dass bei einem Medianus-SSEP mit schlechter neurologischer Prognose mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% auch ein schlechtes neurologisches Outcome von GOS 1+2 des Patienten zugrunde liegt.

Tabelle 21: Vierfeldertafel der ausgewerteten Medianus-SSEP ohne Probanden

		<u>tatsächliches Outcome</u>		
		GOS 1+2	GOS 3-5	gesamt
<u>Auswertung</u>	schlechte Prognose	richtig positiv 53	falsch positiv 3	56
	günstige Prognose	falsch negativ 31	richtig negativ 29	60
	gesamt	84	32	116

Vierfeldertafel aller ausgewerteter Medianus-SSEP der Patientengruppe, die Probandengruppe ist darin nicht enthalten, Sensitivität=richtig positiv/richtig positiv+falsch negativ, Spezifität=richtig negativ/falsch positiv+richtig negativ

Da den Gutachtern jedoch nicht bekannt war, aus welcher Kategorie ein Medianus-SSEP stammt und dies auch nicht zugeordnet werden konnte, wurden alle Fälle mit günstiger oder schlechter Prognose ausgewertet oder als nicht auswertbar deklariert. Es war den Gutachtern nicht möglich anhand des Medianus-SSEP den vorliegenden Fall einem reanimierten Patienten oder einem gesunden Probanden zuzuordnen. Bei der gesamten Kontrollgruppe wurde eine günstige Prognose diagnostiziert. Betrachtet man die Ergebnisse aus Sicht der Prognosestellung, so gehören alle Medianus-SSEP der Probanden der ausgewertete Gruppe mit günstigem Outcome an, denen eine günstige Prognose gestellt wurden. Hieraus ergeben sich dann folgende Werte (Tabelle 22): Sensitivität $53/84 = 0,63$, Spezifität $59/62 = 0,95$, positiver Vorhersagewert $53/56 = 0,95$ und negativer Vorhersagewert $59/90 = 0,66$. Die positive Likelihood-Ratio beträgt 12,6, das bedeutet, dass bei Patienten mit schlechtem neurologischen Outcome das Vorliegen eines Befundes mit schlechter Prognose 12,6 mal häufiger vorkommt als bei Patienten mit günstigem neurologischen Outcome. Werte über 10 erlauben eine verlässliche Vorhersage des Tests. Damit ist die Posttestwahrscheinlichkeit deutlich erhöht. Die negative Likelihood-Ratio beträgt 0,39 (Formeln siehe Anhang).

Tabelle 22: Vierfeldertafel ausgewerteter Fälle nach Outcome

		<u>tatsächliches Outcome</u>		gesamt
		GOS 1+2	GOS 3-5	
<u>Auswertung</u>	schlechte Prognose	richtig positiv 53	falsch positiv 3	56
	günstige Prognose	falsch negativ 31	richtig negativ 59	90
	gesamt	84	62	146

Vierfeldertafel aller ausgewerteter Medianus-SSEP, darin auch enthalten die Gruppe der Probanden, Sensitivität=richtig positiv/richtig positiv+falsch negativ, Spezifität=richtig negativ/falsch positiv+richtig negativ

6. Diskussion

6.1 Epidemiologische und reanimationsassoziierte Daten

Wir untersuchten 133 Patienten, die von 1997 bis 2007 im Universitätsklinikum Jena nach einer kardiopulmonalen Reanimation auf der Intensivstation behandelt wurden und mindestens 48 Stunden überlebt haben. Es handelt sich dabei um Patientendaten aus einem monozentrischen Register.

61 Patienten (45,9%) verstarben innerhalb von vier Wochen und 33 (24,8%) entwickelten ein apallisches Syndrom. Ein gutes neurologisches Outcome (GOS 3-5) entwickelten 39 (29,3%) der 133 Patienten, wobei 10 Patienten (7,5%) ohne jegliche neurologische Behinderung (GOS 5) überlebten.

Die Überlebensrate unseres Patientengutes entspricht den Ergebnissen anderer Studien, die von Überlebensraten zwischen 20 bis 55% berichten, wenn die Patienten nach CPR die Intensivstation lebend erreichten, allerdings ist ein Vergleich wegen der unterschiedlichen Patientenauswahl nur schwer möglich, da es sich bei den hier ausgewerteten Patienten nicht um konsekutiv eingeschlossene Patienten handelt um, sondern es wurden aus einem Register über einen Zeitraum von 1997 bis 2007 Patienten ausgewählt, bei denen im Rahmen der Prognoseermittlung nach CPR SSEP geschrieben wurden (Bassetti, et al., 1996) (Graf, et al., 2008) (Schneider, et al., 2009).

Der Anteil an Überlebenden ohne jegliches neurologisches Defizit oder mit nur geringer neurologischer Behinderung (GOS 4+5) beträgt bei uns 19,5%. In einer klinischen Studie von Madl et al. (Madl, et al., 1993) fand sich bei einem ähnlich Patientengut wie bei uns ein Patientenanteil von 26% mit GOS 4 und 5 nach 4 Wochen. Die geringe Anzahl an Überlebenden mit günstigem neurologischem Outcome und demgegenüber die hohe Anzahl an Überlebenden, die eine schwere neurologische Behinderung entwickelten, ist sehr wahrscheinlich den Einschlusskriterien unserer Untersuchung geschuldet sein.

Zum einen war in der vorliegenden Patientenpopulation Asystolie als primäre Rhythmusstörung mit 47% sehr häufig vertreten, zum anderen schlossen wir auch Patienten ein, deren Ursache für einen Herzkreislaufstillstand nicht kardial bedingt war, sondern zum Beispiel durch eine Asphyxie, gastrointestinale Blutung oder pulmonale Erkrankung hervorgerufen wurde. Die außerhospitalen Reanimation mit 67% aller Patienten in der Gruppe mit schlechtem neurologischen Outcome und die damit verbundenen langen Hypoxiezeiten, die durchschnittlich 10 Minuten betrugen, stellen einen weiteren Prädiktor für ein schlechtes neurologisches Outcome dar (Berek, et al., 1995) (Püttgen, et al., 2007).

Zwischen beiden Outcomegruppen bestand ein signifikanter Unterschied ($p = 0,048$) hinsichtlich des Patientenalters. Während das durchschnittliche Alter in der Gruppe mit schlechtem neurologischem Outcome 64,3 Jahre betrug, waren Patienten mit günstigem neurologischen Outcome mit durchschnittlich 59,1 Jahre signifikant jünger. Stiell beschreibt in seiner Untersuchung, dass ein höheres Alter mit schlechterem neurologischen Outcome verbunden ist (Stiell, et al., 1999). De Vos und Zoch präzisieren diese Tatsache noch genauer und berichten davon, dass zum Zeitpunkt des Kreislaufstillstandes ein Alter über 70 Jahre langfristig mit einem schlechteren neurologischen Outcome korreliert (Vos, et al., 1999) (Zoch, et al., 2000).

Der Anteil an Frauen an der Gesamtzahl unseres Patientenkollektivs beträgt 29% und gleicht damit dem Verteilungsverhältnis anderer Veröffentlichungen (Böttiger, et al., 1999), (Pell, et al., 2003), (Nakabayashi, et al., 2001). Zwischen beiden Outcomegruppen besteht mit $p = 0,082$ kein signifikanter Unterschied in der geschlechtsspezifischen Zusammensetzung.

Patienten mit einem schlechten neurologischen Outcome erlitten ihren Kreislaufstillstand mit 68% häufiger außerhalb einer medizinischen Einrichtung als Patienten mit günstigem neurologischen Outcome (56%). Allerdings ist der Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht signifikant, $p = 0,282$ für Reanimation in der häusliche Umgebung und $p = 0,186$ für Reanimation auf einer Krankenstation. Ein signifikanter Unterschied besteht jedoch zwischen beiden Gruppen im Hinblick auf die Hypoxiezeiten ($p < 0,001$). Bei Patienten mit schlechtem neurologischen Outcome lag die mittlere Hypoxiezeit bei 10,3 Minuten im Gegensatz zu 4,5 Minuten bei günstigem neurologischem Outcome. Dass eine längere Hypoxiezeit einen negativen Einfluss auf den weiteren Verlauf und die Prognose des Patienten hat, wurde schon mehrfach in Studien nachgewiesen (Abramson, et al., 1985). In unserer Patientengruppe betrug die mittlere Reanimationsdauer 30,7 Minuten bei Patienten mit günstigem neurologischen Outcome im Gegensatz zu 25,1 Minuten bei Patienten mit schlechtem neurologischem Outcome. Hierbei besteht kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p = 0,128$). Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Bialecki, der eine längere Reanimationsdauer mit einer negativen Prognose verbindet (Bialecki, et al., 1995).

Ein signifikanter Unterschied besteht zwischen beiden Prognosegruppen hinsichtlich der dem Herzkreislaufstillstand zugrunde liegenden Rhythmusstörung. In der Gruppe mit schlechtem neurologischen Outcome war mit 56,4% eine Asystolie die vorherrschende Rhythmusstörung. Demgegenüber dominierte Kammerflimmern mit 74,4% in der Gruppe mit günstigem neurologischem Outcome. Aus der Literatur ist bekannt Asystolie als Ursache für einen Herzkreislaufstillstand mit einer schlechten neurologischen Prognose korreliert (Herlitz, et al.,

1994) (Kuisma, et al., 1997) (Madl, et al., 2002). Kammerflimmern hingegen ist mit einer günstigeren Prognose vergesellschaftet (Pepe, et al., 1993) (Herlitz, et al., 1994).

6.2 Medianus-SSEP zur Prognosebestimmung nach CPR

Die Gutachter werteten mit Hilfe eines standardisierten Auswertungsschema Medianus-SSEP aus und ordneten die einzelnen Befunde anhand der SSEP-Muster der entsprechenden Prognosegruppe zu. Wie der Vorlage in Tabelle 3 zu entnehmen ist, repräsentieren nach unserer Einschätzung Befundmuster 1 bis 3 eine mögliche gute zerebrale Prognose und Muster 4 und 5 eine schlechte zerebrale Prognose.

Im Rahmen der Etablierung des Medianus-SSEP zur Prognosebestimmung nach Reanimation, haben sich zahlreiche Arbeitsgruppen mit der prognostischen Aussagekraft der einzelnen Potentiale befasst. Grundlage ist der Normalbefund entsprechend der Definition nach Stöhr (Stöhr, et al., 2005). In unserem standardisierten Auswertungsschema wird der Normalbefund mit Muster 1 (Tabelle 3) beschrieben. Madl beschreibt in seinen Untersuchungen bei Patienten mit einem guten neurologischen Outcome neben dem kortikalen Primärkomplex auch somatosensorisch evozierte Potentiale mittlerer Latenzen zwischen 35 mSek und 120 mSek (N70) vorhanden sind, auch wenn sie nur einseitig auftreten (Madl, et al., 1993). Dies entspricht Muster 2 (Tabelle 3). Bei Patienten, die verstarben oder apallisch wurden, fanden sich zwar kortikale Primärkomplexe, jedoch bis 120 mSek keine Komplexe mittlerer und langer Latenz (Madl, et al., 1993). Dies findet sich im Befundmuster 4 (Tabelle 3) wieder. Es ist unumstritten, dass das beidseitige Fehlen der kortikalen Primärkomplexe (N20) mit einem schlechten neurologischen Outcome verbunden ist (Brunko, et al., 1987), (Zandbergen, et al., 2000), (Madl, et al., 2002). Dies entspricht in unserem standardisierten Auswertungsschema Muster 5 (Tabelle 3). Bei den N35 Potentialen existieren noch keine klaren Untersuchungsergebnisse, die einen Rückschluss auf das neurologische Outcome erlauben (Wijdicks, et al., 2006). Eigene Beobachtungen am Universitätsklinikum Jena zeigten jedoch, dass bereits das einseitige Vorhandensein eines N35 Potentials mit einem gutem neurologischen Outcome verbunden sein kann, ungeachtet der Tatsache, dass dieser Befund als pathologisch zu betrachten ist. Unsere Entscheidung bei beidseitig vorhandenem N20 und nur einseitig vorhandenem N35 (Muster 3) zugunsten einer guten zerebralen Prognose entspricht also den eigenen langjährigen klinischen Erfahrungen. In den meisten klinischen Studien wurde das Fehlen oder Vorhandensein der kortikalen Primärkomplexe (N20 Potentiale) ausgewertet (Püttgen, et al., 2007) (Nakabayashi, et al., 2001) (Zandbergen, et al.,

1998) (Brunko, et al., 1987). Madl und eine neuere Veröffentlichung von Zandbergen zogen nun auch Potentiale mittlerer Latenz in die Auswertung und Prognosebeurteilung mit ein (Zandbergen, et al., 2006) (Madl, et al., 1993). Sie beschreiben, dass fehlende oder verzögerte N70 Potentiale über 120 Millisekunden mit einem schlechten Outcome verbunden sind. Mit Hilfe des standardisierten Auswertungsschemas boten wir den Gutachtern die Möglichkeit, auch Potentiale mittlerer und langer Latenz in die Entscheidung mit einzubeziehen.

In allen Fälle ($n = 8$), in denen die Gutachter das Befundmuster 3 zugrunde legten und dementsprechend den SSEP-Befund der Prognosegruppe mit günstigem neurologischen Outcome zuordneten, hatten die Patienten aber tatsächlich nach 4 Wochen ein schlechtes neurologisches Outcome. Dies widerspricht unserer Einteilung nach der klinischen Erfahrung, dass bei einem SSEP-Befund vom Muster 3 eine günstige neurologische Prognose besteht. Allerdings verstarb ein Drittel an den Komplikationen der Grunderkrankung wie Linksherzversagen, Sepsis, Pneumonie oder Multiorganversagen verstarben. Ein weiteres Drittel dieser Patienten blieb bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes bewusstlos und das restliche Drittel verstarb an einem hypoxischen Hirnschaden. Mit unserer Untersuchung konnten wir die These, dass ein einseitig vorhandenes N35 eine gute zerebrale Prognose nach CPR anzeigen kann nicht bestätigen.

31 Patienten, denen ein gutes neurologisches Outcome prognostiziert wurde entwickelten ein apallisches Syndrom oder verstarben. In fast allen Fällen wurde diesen Patienten das Befundmuster 1 und 2 zugeordnet. Das bedeutet, dass die Analyse der Medianus-SSEP eigentlich ein normales oder nur gering pathologisches Muster zeigte, welches zum Beispiel nach CPR auch mit einer günstigen Prognose einhergehen kann. Betrachtet man die Todesursachen dieser Patienten, so lässt sich feststellen, dass in zwei Drittel der Fälle nicht ein hypoxischer Hirnschaden zum Tode führte, sondern dass die Patienten an Sepsis, Multiorganversagen oder an Komplikationen im Rahmen ihrer Grunderkrankung verstarben. Diese Komplikationen lassen sich nicht mit den Medianus-SSEP. Dies hat eine erhöhte Rate an falsch negativen Ergebnissen zur Folge.

In unserer Untersuchung ergab die Berechnung der Vorhersage einer schlechten zerebralen Prognosen mittels SSEP eine Sensitivität von 63% und einer Spezifität von 95%, sowie einem positiven Vorhersagewert von 95%. In einer früheren Untersuchung an 97 Patienten lag die Sensitivität bei 69% und die Spezifität bei 100% (Pfeifer, et al., 2001). Ergänzend seien noch Ergebnissen weiterer klinischer Studien aufgeführt: Sensitivität 51% und Spezifität 100% bei Bassetti et al. (Bassetti, et al., 1996), Sensitivität 33% und Spezifität 100% bei Brunko et al. (Brunko, et al., 1987), Sensitivität 56% und Spezifität 100% bei Chen et al. (Chen, et al.,

1996), Sensitivität 27% und Spezifität 100% bei Rothstein et al. (Rothstein, et al., 1991) und Sensitivität 72% und Spezifität 100% bei Madl et al. (Madl, et al., 1996). Auch unsere positive Likelihood-Ratio mit 12,6 lässt sich mit denen anderer Veröffentlichung mit einer positiven Likelihood-Ratio zwischen 7,1 und 25 vergleichen (Bassetti, et al., 1996) (Brunko, et al., 1987) (Chen, et al., 1996) (Madl, et al., 1996) (Zandbergen, et al., 2006). Der hohe Anteil an falsch negativen Ergebnissen, ist zum einem dem Umstand geschuldet, dass einige Patienten im Verlauf verstorben sind, aber nicht auf Grund eines hypoxisch ischämischen Hirnschadens, sondern in Folge ihrer Grunderkrankung, wie oben bereits beschrieben. Zum anderen sind darin auch die Fälle enthalten, die mit dem Befundmuster 3 bewertet wurden, aber eine schlechte neurologische Prognose hatten. Der positive Vorhersagewert von 95% beweist also erneut, dass beim Vorliegen eines Befundmusters 4 oder 5 (Tabelle 3) zu 95% ein schlechtes neurologischen Outcome zugrunde liegt und damit sicher ein schlechtes neurologisches Outcome vorhergesagt werden kann.

6.3 Untersucherunabhängigkeit der Auswertung

Hauptanliegen unserer Analyse war es zu untersuchen, in wieweit die Auswertung der Medianus-SSEP Untersucher-abhängig ist. Wie bereits in der Einleitung erläutert, stellt die Ableitung eines Medianus-SSEP gegenwärtig die sicherste Methode zur Beurteilung der zerebralen Prognose nach CPR dar. Dabei ist für die klinische Anwendung bedeutend, dass die Auswertung der Medianus-SSEP keiner großen vom Auswerter abhängigen Variabilität unterliegt, um eine sichere Grundlage für die Entscheidungsfindung bezüglich einer Therapiebegrenzung zu liefern. Zu diesem Problem findet man in der Literatur bisher lediglich eine Studien von Zandbergen aus dem Jahr 2006 (Zandbergen, et al., 2006), die sich aber im Vergleich zu unserer Arbeit in einigen Punkten deutlich unterscheidet. In der Studie von Zandbergen legten fünf Gutachter in einer ersten Phase die Auswertekriterien für die Beurteilung der Medianus-SSEP fest, wobei 20 SSEP von Patienten mit hypoxischem Hirnschaden bewertet wurden. Dieselben Gutachter mussten dann in einer zweiten Phase die Medianus-SSEP von 56 Patienten auswerten. Dabei sollten sie entscheiden, ob der Primärkomplex N20 vorhanden ist oder nicht. In unklaren Fällen wurde dieser Komplex als vorhanden gewertet. Den Gutachtern war der neurologische Status der Patienten nicht bekannt. Die 5 Gutachter mussten nun entscheiden, ob N20 in den SSEP Ableitungen eindeutig zu identifizieren war oder nicht. In unserer Untersuchung mussten die vier Gutachter Medianus-SSEP sowohl von reanimierten Patienten (n = 133) als auch von

gesunden Probanden ($n = 30$) bewerten. Auch unseren Gutachtern war der neurologische Status der Patienten nicht bekannt. Lediglich Alter, Geschlecht und Untersuchungsdatum wurden mitgeteilt. Die Auswertekriterien waren als standardisiertes Auswertungsschema vorgegeben. Mit Hilfe dieses Schemas wurden die einzelnen Befunde kategorisiert und einer neurologischen Prognose zugeordnet. Dabei beurteilten die Gutachter aber nicht nur den Primärkomplex, sondern auch die Potentiale mit mittlerer und langer Latenz. Da sich die Gutachter in der Untersuchung von Zandbergen nur zwischen zwei Kategorien, nämlich vorhandenem Primärkomplex oder nicht vorhandenem Primärkomplex, entscheiden mussten, wurde der Übereinstimmungsgrad mit dem einfachen Kappa-Koeffizienten berechnet. Der Kappa-Koeffizient wurde in dieser Untersuchung mit $\kappa = 0,52$ ermittelt. Das entspricht einer moderaten Übereinstimmung zwischen den Gutachtern. In unserer Untersuchung mussten die Gutachter den vorliegenden SSEP-Befund entweder einer günstigen (GOS 3-5) oder einer schlechten (GOS 1+2) neurologischen Prognose zuordnen, wobei erwartet wurde, dass die SSEP-Befunde der gesunden Probanden in die Kategorie günstiges neurologisches Outcome eingeordnet werden. Darüber hinaus konnten die Gutachter noch die Kategorie „nicht auswertbar“ wählen. Dies stellt eine wesentlich komplexere Entscheidung für jeden einzelnen Gutachter dar als die alleinige Festlegung, ob der N20 Komplex vorhanden ist oder nicht. Eine Möglichkeit, um den Grad der Übereinstimmung unter den Gutachtern zu analysieren, die mehrere Kategorien beurteilen, bietet der Kappa-Koeffizient nach Fleiss. Mit Hilfe dieses Koeffizienten lässt sich der Übereinstimmungsgrad bei mehreren Gutachtern und bei mehreren Entscheidungskategorien berechnen. In unserem Fall standen drei Kategorien zur Auswahl. Landis und Koch hatten für diesen Koeffizienten auch eine Skala (Tabelle 4) entwickelt, um die Werte ihrer Bedeutung nach einzuordnen (Landis, et al., 1977). In mehreren Studien, bei denen mehrere unterschiedliche Merkmale, Werte oder Kategorien von mehreren Gutachtern ausgewertet wurden, wurde das Übereinstimmungsmaß nach Fleiss für die statistische Berechnung verwendet (Beck, et al., 2003) (Thompson, et al., 2009) (Malpica, et al., 2007). Der Kappa-Koeffizient für die Auswertung unserer Untersuchung beträgt $\kappa = 0,75$ und charakterisiert nach Landis und Koch (Landis, et al., 1977) eine gute Stärke der Übereinstimmung. Bei einer Zufallswahrscheinlichkeit von 47% beträgt die Übereinstimmungsrate 87%. Betrachtet man die einzelnen Kategorien, so zeigt sich mit $\kappa = 0,88$ eine sehr gute Übereinstimmung für die Gruppe mit guter neurologischer Prognose, eine gute Übereinstimmung ($\kappa = 0,76$) für die Gruppe mit schlechter neurologischer Prognose und eine leichte, also eher schlechte Übereinstimmung ($\kappa = 0,22$) für die Kategorie nicht auswertbare Medianus-SSEP. Mit einem Koeffizienten von $\kappa = 0,75$ auf die ganze

Untersuchung bezogen und einem Wert von $\kappa = 0,88$ nur in der Kategorie gute neurologische Prognose, sind dies erstmals Ergebnisse, die für eine gute Reproduzierbarkeit der Methode der Medianus-SSEP unabhängig vom Untersucher sprechen. Ein Zufall bei den Auswertungsergebnissen der Gutachter ist bei solch hohen Kappa Werten ausgeschlossen. Einzig in der Beurteilung als „nicht auswertbar“ ließen sich erhebliche Untersucher-assoziierte Unterschiede feststellen. Während zwei Gutachter ähnlich viele Fälle ($n = 9$) als nicht auswertbar klassifizierten, wertete ein Gutachter hingegen alle Medianus-SSEP aus und ein Gutachter konnte bei 22 Patienten keine definitive Prognose vornehmen. Diese unterschiedlichen Ergebnisse spiegeln sich in einem Kappa Wert von $\kappa = 0,22$ und damit eine geringe Übereinstimmung bezüglich nichtauswertbarer Befunde wieder. Gutachter D zeigt jedoch, dass es möglich gewesen wäre, alle Medianus-SSEP auszuwerten. Mögliche Ursachen könnten hierfür mangelhafte Erfüllung von Qualitätskriterien bei der Ableitung des Medianus-SSEP oder unterschiedlicher Erfahrungsstand der Gutachter sein.

Mit Hilfe unseres standardisierten Auswertungsschemas konnte die Einteilung anhand bestimmter SSEP-Muster zu einer Prognosegruppe erfolgen. Dabei resultieren die verwendeten Befundmuster aus den Ergebnissen zahlreicher klinischer Untersuchungen und sind in der neurologischen Diagnostik allgemein anerkannt. Die vorliegende Untersuchung belegt damit, dass anhand eines standardisierten Auswertungsschemas die Beurteilung der Medianus-SSEP nicht untersucherabhängig ist und in hohem Maße die neurologische Prognose nach kardiopulmonaler Reanimation abschätzbar ist.

6.4 Ergebnisbestätigung durch die Kontrollegruppe

Bestätigt wird das Untersuchungsergebnis durch die Bewertung der gesunden Probanden, die den Gutachtern nicht bekannt waren. Alle Medianus-SSEP der gesunden Probanden wurden von den Gutachtern mit einer guten neurologischen Prognose beurteilt und das Befundmuster 1 oder 2 zugrunde gelegt. Dies zeigt, dass eine eindeutige Zuordnung gesunder Probanden mit günstigem neurologischen Outcome möglich ist.

7. Schlussfolgerung

Die Ableitung der Medianus-SSEP zur neurologischen Prognosebestimmung nach kardiopulmonaler Reanimation war Gegenstand dieser Untersuchung. Dabei bestand der Schwerpunkt in der Klärung der Frage, ob die Auswertung der Medianus-SSEP untersucherabhängig ist.

Zur Verfügung standen 163 Medianus-SSEP von insgesamt 133 Patient und 30 gesunden Probanden, die als Referenzgruppe dienten. Die Auswertung erfolgte durch vier Fachärzte für Neurologie, die langjährige Erfahrung auf dem Gebiet vorweisen konnten und die vorliegenden Fälle mit Hilfe eines standardisierten Auswertungsschemas beurteilten. Nur 3 der 163 Medianus-SSEP (1,84%) wurden mehrheitlich als nicht auswertbar erachtet und entsprechen möglicherweise nicht den geforderten Qualitätskriterien. Allerdings liegt keine Erkenntnis darüber vor, warum diese drei Fälle nicht ausgewertet werden konnten. Die Forderung in unseren Hypothesen, dass mindestens 95% aller SSEP Befunde auswertbar sind, ist damit aber erfüllt.

Auch in unserer Untersuchung konnten Patienten mit schlechter neurologischer Prognose sicher erkannt werden. Dies spiegelt sich in einem positiven Vorhersagewert für eine schlechte neurologische Prognose von 95% wider. Die Vorhersage einer günstigen neurologischen Prognose war auch bei uns nicht sicher möglich. Mit 34% an falsch negativen Befunden ist diese Rate sehr hoch und gleicht den Ergebnissen anderer Autoren. Das heißt, dass das Vorliegen eines vermeintlich guten Befundes nicht zwangsläufig auch eine günstige neurologische Prognose bedeutet.

Um den untersuchten Patienten eine Kontrollgruppe gegenüberzustellen dienten 30 freiwillige Probanden als Referenzgruppe. Dieser Umstand war jedoch den Gutachtern nicht bekannt. Trotzdem wurden alle Probanden übereinstimmend mit einer günstigen neurologischen Prognose beurteilt. Auch wenn es nicht möglich war zwischen Patient und gesundem Proband zu unterscheiden, so zeigt die Spezifität von 95%, dass bei einem Patienten mit günstigem neurologischem Outcome auch wirklich ein günstiges SSEP Muster vorliegt.

Anhand des Kappa-Koeffizienten nach Fleiss konnten wir belegen, dass die Auswertung mit Hilfe unseres standardisierten Auswertungsschemas nicht zufällig war und bei einer Zufallswahrscheinlichkeit von 47% eine Übereinstimmungsrate von 87% betrug. Auch wenn das Ziel von 95% Übereinstimmung nicht erreicht wurde, so stellt sich mit $\kappa = 0,75$ eine gute Stärke der Übereinstimmung dar und übertrifft damit die einzige Vergleichsstudie mit einem Wert von $\kappa = 0,52$. Vor allem in der Gruppe mit günstiger neurologischer Prognose wurde eine sehr gute Übereinstimmungsstärke erzielt ($\kappa = 0,88$). Auch in der Gruppe mit schlechter

neurologischer Prognose konnte eine gute Übereinstimmung erreicht werden. Nur bei der zusätzlich zur Verfügung gestandenen Kategorie „nicht auswertbar“ gab es größere Unterschiede zwischen den Gutachtern. Insgesamt zeigt dieses Ergebnis jedoch, dass es sich um eine nahezu Untersucher-unabhängige Methode handelt.

Das standardisierte Auswertungsschema, das von uns selbst auf der Grundlage allgemein akzeptierter Auswertekriterien erstellt wurde erwies sich als sehr zuverlässig, um eine Einteilung in gute und schlechte neurologische Prognose anhand verschiedener Befundmuster vorzunehmen. Das Schema wurde von allen Gutachtern korrekt umgesetzt. Einzig das Befundmuster 3, welches beidseitig vorhandener N20 Komplex und nur einseitig vorhandener N35 Komplex behandelt, lässt die Fragen offen, ob es definitiv einer guten oder schlechten neurologischen Prognose zugeordnet werden kann. Dies muss noch weiter abgeklärt werden.

Es konnte erneut gezeigt werden, dass das Medianus-SSEP eine probate Methode ist, die Prognose eines Patienten nach einer kardiopulmonalen Reanimation aufgrund eines Herz-Kreislaufstillstandes einzuschätzen und dass diese Methode objektiv und nicht untersucherabhängig ist.

So lässt sich abschließend festhalten, dass wir die an unsere Untersuchung gestellten Forderungen in Form der Studienhypothesen allesamt erfüllt haben.

8. Literatur- und Quellenverzeichnis

Abramson Norman S, Safer P, Dehre KM, Kelsey SF, 1985. Neurologic recovery after cardiac arrest: effect of duration of ischemia. *Critical Care Medicine*. 1985, 13, S. 930-931.

Albe-Fessard D, 1967. Organization of somatic central projections. *Contributions to Sensory Physiology*. 1967, 2, S. 101–167.

Arbelaez A, Castillo M, Mukherji S, 1999. Diffusion-weighted MR imaging of global cerebral anoxia. *Am J Neuroradiol*. 20, 1999, S. 999-1007.

Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD, 2005. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *esuscitation*. 2005, 67, S. 75-80.

Bassetti C, Bomio F, Mathis J, Hess CW, 1996. Early prognosis in coma after cardiac arrest: a prospective clinical, electrophysiological, and biochemical study of 60 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1996, 61, S. 610-615.

Bates D, 2001. The Prognosis Of Medical Coma. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*. 2001, 71, S. 20-23.

Beck K-D, Gastmeier P, 2003. Clinical or epidemiologic diagnosis of nosocomial pneumonia: Is there any difference? *Am J Infect Control*. 2003, 31, S. 331-335.

Berek K, Lechleitner P, Luef G, Felber S, Saltuari L, Schinnerl A, Traweger C, Dienstl F, Aichner F, 1995. Early Determination of Neurological Outcome After Prehospital Cardiopulmonary Resuscitation. *Stroke*. 1995, 26, S. 543-549.

Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K, 2002. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *New England Journal Of Medicine*. 2002, 346, S. 557-563.

Bialecki L, Woodward RS, 1995. Predicting Death After CPR Experience at a Nonteaching Community Hospital With a Full-time Critical Care Staff. *Chest*. 1995, 108, S. 1009-1017.

Böttiger BW, Grabner C, Bauer H, Bode C, Weber T, Motsch J, Martin E, 1999. Long term outcome after out-of-hospital cardiac arrest with physician staffed emergency medical services: the Utstein style applied to a midsized urban/suburban area. *Heart*. 1999, 82, S. 674-679.

Brunko E, de Beyl DZ, 1987. Prognostic value of early cortical somatosensory evoked potentials after resuscitation from cardiac arrest. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*. 1987, 66, S. 15-24.

Chen R, Bolton C F, Young G B, 1996. Prediction of outcome in patients with anoxic coma: a clinical and electro-physiologic study. *Crit Care Med*. 1996, 24, S. 672-678.

Cohen J, 1960. A Coefficient Of Agreement For Nominal Scale. *Educational and Psychological Measurement*. 1960, 20, S. 37-46.

Dawson GD, 1947. Cerebral Responses To Electrical Stimulation Of Peripheral Nerve In Man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1947, 10, S. 134–140.

Dawson GD, 1954. A summation technique for the detection of small evoked potentials. *Electroenceph. clin. Neurophysiol*. 1954, 6, S. 65–84.

Dichtwald S, Matot I, Einav S, 2009. Improving the Outcome of In-Hospital Cardiac Arrest: The Importance of Being Earnest. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009, Onlineausgabe.

Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S, Sutton-Tyrell K, Safer P, 1994. Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. *Lancet*. 343, 1994, S. 1052-1053.

Eisenberg M S, Mengert T J, 2001. Cardiac Resuscitation. *The New England Journal Of Medicine*. 2001, 344, S. 1304-1313.

Fischer C, Luauté J, Némot C, Morlet D, Kirkorian G, Mauguière F, 2006. Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis. *Critical Care Med*. 2006, 34, S. 1520-1524.

Fischer C, Luauté J, Adeleine P, Morlet D, 2004. Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma. *Neurology*. 2004, 69, S. 669-672.

Fleiss J L 1971., Measuring nominal scale agreement among many raters. *Psychological Bulletin*. 1971, 76, S. 378-382.

Gendo A, Kramer L, Häfner M, Funk GC, Zauner C, Sterz F, Holzer M, Bauer E, Madl C, 2001. Time-dependency of sensory evoked potentials in comatose cardiac arrest survivors. *Intensiv Care Med*. 2001, 27, S. 1305-1311.

Geocadin RG, Eleff SM, 2008. Cardiac arrest resuscitation: neurologic prognostication and brain death. *Current Opinion in Critical Care*. 2008, 14, S. 261-268.

Graf J, Mühlhoff C, Doig GS, Reinartz S, Bode K, Dujardin R, Koch KC, Roeb E, Janssens U, 2008. Health care costs, long-term survival, and quality of life following intensive care unit admission after cardiac arrest. <http://ccforum.com/content/12/4/R92>. [Online] 2008.

Graf J, Graf C, Janssens U, 2002. Analysis of resource use and cost-generating factors in a German medical intensive care unit employing the Therapeutic Intervention Scoring System (TISS-28). *Critical Care Med*. 2002, 28, S. 324–331.

The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group, 2002. Mild Therapeutic Hypothermia To Improve The Neurological Outcome After Cardiac Arrest. *The New England Journal Of Medicine*. 2002, 346, S. 549-556.

Hagel K, Rietz S, 1998. Die Prognose des apallischen Syndroms. *Anaesthesist*. 1998, 47, S. 677–682.

Herlitz J, Ekström L, Wennerblom B, Axelsson A, Bång A, Holmberg S, 1994. Predictors of early and late survival after out-of-hospital cardiac arrest in which asystole was the first recorded arrhythmia on scene. *Resuscitation*. 1994, 28, S. 27-36.

Herlitz J, Bahr J, Fischer M, Kuisma M, Lexow K, Thorgeirsson G, 1999. Resuscitation in Europe: A tale of five European regions. *Resuscitation*. 1999, 41, S. 121-131.

Higahsi K, Hatano M, Abiko S, Ihara K, Katayama S, Wakuta Y, Okamura T, Yamashita T, 1981. Five-year follow-up study of patients with persistent vegetative state. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1981, 44, S. 552-554.

Jennett B, Bond M, 1975. Assessment of outcome after severe brain damage: a practical scale. *Lancet*. März 1975, 305, S. 480-484.

Jennett B, 1993. Vegetative Survival: The medical facts and ethical dilemmas. *Neuropsychological Rehabilitation*. 1993, 3, S. 99-108.

Kalbaga A, Kotyra Z, Richards M, Spearpoint K, Brett SJ, 2006. Long-term survival and residual hazard after in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2006, 68, S. 79-83.

Kuisma M, Alaspaa A, 1997. Out-of-hospital cardiac arrests of non-cardiac origin. *European Heart Journal*. 1997, 18, S. 1122-1128.

Landis JR, Koch G G, 1977. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*. 1977, 33, S. 159-174.

Lim C, Alexander MP, LaFleche G, Schnyer DM, Verfaellie M, 2004. The neurological and cognitive sequelae of cardiac arrest. *Neurology*. 2004, 63, S. 1774–1778.

Liu JM, Yang Q, Pirrallo RG, Klein JP, Aufderheide TP, 2008. Hospital variability of out-of-hospital cardiac arrest survival. *Prehospital Emergence Care*. 2008, 12, S. 339-46.

Madl C, Grimm G, Kramer L, Yeganehfar W, Sterz F, Schneider B, Kranz A, Schneeweiss B, Lenz K, 1993. Early prediction of individual outcome after cardiopulmonary resuscitation. *Lancet*. 1993, 341, S. 855-858.

Madl C, Kramer L, Yeganehfar W, 1996. Detection of nontraumatic comatose patients with no benefit of intensive care treatment by recording of sensory evoked potentials. *Arch Neurology*. 1996, 53, S. 512-516.

Madl C, Hasibeder W, Lechleitner P, Lenz K, Lindner KH, Oder W, Prause G, Rumpl E, Schmutzhard E, Sterz F, 2002. Empfehlungen zur Prognosebeurteilung bei zerebraler Hypoxie nach kardiopulmonaler Reanimation. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2002, 114, S. 422–427.

Madl C, Kramer L, Domanovits H, Woolard RH, Gervais H, Gendo A, Eisenhuber E, Grimm G, Sterz F, 2000. Improved Outcome Prediction In Unconscious Cardiac Arrest Survivors With Sensory Evoked Potentials Compared With Clinical Assessment. *Critical Care Medicine*. 2000, 28, S. 721-726.

Malpica A, Deavers MT, Tornos C, Kurman RJ, Soslow R, Seidman JD, Munsell MF, Gaertner E, Frishberg D, Silva EG, 2007. Interobserver And Intraobserver Variability Of A Two-tier System For Grading Ovarian Serous Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2007, 31, S. 1168-1174.

Morimoto Y, Kemmotsu O, Kitami K, Matsubara I, Tedo I, 1993. Acute brain swelling after out-of-hospital cardiac arrest: pathogenesis and outcome. *Crit Care Med*. 21, 1993, S. 104-110.

Nakabayashi M, Kurokawa A, Yamamoto Y, 2001. Immediate prediction of recovery of consciousness after cardiac arrest. *Intensive Care Med.* 2001, 27, S. 1210-1214.

Oder W, Podreka I, Spatt J, Goldenberg G, 1999. Cerebral function following catastrophic brain injury: relevance of single photon emission computed tomography and positron emission tomography. [Buchverf.] HS Levin, et al. *Catastrophic brain injury*. Oxford : Oxford University Press, 1999, S. 51-76.

Padosch SA, Vogel P, Böttiger BW, 2001. Neuronale Apoptose nach zerebraler Ischämie. *Anaesthesist.* 2001, 50, S. 905-920.

Pell JP, Sirel JM, Marsden AK, Ford I, Walker NL, Cobbe SM, 2003. Presentation, management and outcome of out of hospital cardiopulmonary arrest: comparison by underlying aetiology. *Heart.* Februar 2003, 89, S. 839-842.

Pepe PE, Levine RL, Fromm RE Jr, Curka PA, Clark PS, Zachariah BS, 1993. Cardiac arrest presenting with rhythms other than ventricular fibrillation: contribution of resuscitative efforts toward total survivorship. *Critical Care Medicine.* 1993, 21, S. 1838-1843.

Pfeifer R, Reinecker B, Wiederhold C, Börner A, Liepert H, Brandstädt A, Thiele R, Figulla HR, 2001. Individuelle Prognose nach kardiopulmonaler Reanimation - ist eine frühe Vorhersage möglich? *Intensivmed.* 2001, 38, S. 15-25.

Prough DS, Zornow M, 1999. Why is cardiac arrest lasting more than five minutes associated with poor neurologic outcome? *Critical Care Med.* 1999, 27, S. 1398-1400.

Püttgen HA, Geocadin R, 2007. Predicting neurological outcome following cardiac arrest. *Journal Of TheNeurological Sciences.* 2007, 261, S. 108-117.

Ragoschke-Schumm A, Pfeifer R, Marx G, Knoepffler N, Witte OW, Isenmann S, 2007. Neurologische Prognose und Therapie nach kardiopulmonaler Reanimation. *Nervenarzt.* 2007, 78, S. 937-943.

Robinson L R, Micklesen PJ, Tirschwell DL, Lew HL, 2003. Predictive value of somatosensory evoked potentials for awakening from coma. *Critical Care Med.* 2003, 31, S. 960-967.

Rosén H, Sunnerhagen HS, Herlitz J, Blomstrand C, Rosengren L, 2001. Serum levels of the brain-derived proteins S-100 and NSE predict long-term outcome after cardiac arrest. *Resuscitation.* 2001, 49, S. 183-191.

Rothstein TL, 2004. Recovery from near death following cerebral anoxia: A case report demonstrating superiority of median somatosensory evoked potentials over EEG in predicting a favorable outcome after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2004, 60, S. 335-341.

Rothstein TL, 2000. The Role of Evoked Potentials in Anoxic-Ischemic Coma and Severe Brain Trauma. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2000, 17, S. 486-497.

Rothstein TL, Thomas EM, Sumi SM, 1991. Predicting outcome in hypoxic-ischemic coma. A prospective clinical and electrophysiologic study. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*. 1991, 79, S. 101 - 107.

Schmidbauer S, Ruppert M, Lackner CK, Meinhardt K, Winterberg M, 2000. Outcome nach präklinischer Reanimation. *Notfall & Rettungsmedizin*. 2000, 3, S. 22-31.

Schneider A, Popp E, Teschendorf P, Böttiger BW, 2008. Therapeutische Hypothermie. *Anaesthesist*. 2008, 57, S. 197-208.

Schneider A, Böttiger BW, Popp E, 2009. Cerebral Resuscitation After Cardiocirculatory Arrest. *Analgesie Anästhesie*. 2009, 108, S. 971-979.

Schneider A, Popp E, Böttiger BW, 2007. Postreanimationstherapie Therapiekonzepte und Prognosestellung. *Anästhesiologie Intensivmed Notfallmed Schmerztherapie*. 2007, 42, S. 408-416.

Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Abe R, Nakada TA, Nomura F, Nakanishi K, Kitamura N, Hirasawa H, 2009. Serum S-100B is superior to neuron-specific enolase as an early prognostic biomarker for neurological outcome following cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. August 2009, 80, S. 870-875.

Slutsky AS, Hudson LD 2009. Care of an Unresponsive Patient with a Poor Prognosis. *New England Journal Of Medicine*. 2009, 360, S. 527-531.

Starr A, 1978. Sensory Evoked Potentials In Clinical Disorders Of Nervous System. *Ann. Rev. Neurosci*. 1978, 1, S. 103-127.

Statistisches Bundesamt Deutschland 2008. Krankheiten des Herz-/Kreislaufsystems weiterhin häufigste Todesursache. 22. August 2008, 303.

Stiell IG, Wells GA, DeMaio VJ, Spaite DW, Field BJ 3rd, Munkley DP, Lyver MB, Luinstra LG, Ward R. 1999. Modifiable Factors Associated With Improved Cardiac Arrest

Survival in a Multicenter Basic Life Support/ Defibrillation System: OPALS Study Phase I Results. *Annals Of Emergency Medicine*. 1999, 33, S. 44-50.

Stöhr M, Dichigans J, Büttner UW, 2005. *Evozierte Potential*. 4. Heidelberg: Springer, 2005.

Swor R, Jackson R, Cynar M, Sadler E, Basse E, Boji B, Rivera-Rivera E, Maher A, Grubb W, Jacobson R, 1995. Bystander CPR, ventricular fibrillation, and survival in witnessed, unmonitored, out-of-hospital cardiac arrest. *Ann Emerg Med*. 25, 1995, S. 780-784.

Thompson L R, Boudreau R, Hannon MJ, Newman AB, Chu CR, Jansen M, Nevitt MC, Kwoh CK, 2009. The Knee Pain Map: Reliability Of A Method To Identify Knee Pain Location And Pattern. *Arthritis & Rheumatism*. 2009, 61, S. 725–731.

Torbey MT, Selim M, Knorr J, Bigelow C, Recht L, 2000. Quantitative Analysis of the Loss of Distinction Between Gray and White Matter in Comatose Patients After Cardiac Arrest. *Stroke*. 2000, 31, S. 2163-2167.

Vaillancourt C, Lui A, de Maio VJ, Wells GA, Stiell IG, 2008. Socioeconomic status influences bystander CPR and survival rates for out-of-hospital cardiac arrest victims. *Resuscitation*. 2008, 79, S. 417—423.

Volpe BT, Hirs, W, 1983. The Charakterization of an amnesic syndrome following hypoxic ischemic injury. *Arch Neurology*. 1983, 40, S. 436–440.

Vos Rien de, Koster RW, De Haan RJ, Oosting H, van der Wouw PA, Lampe-Schoenmaeckers AJ, 1999. In-hospital cardiopulmonary resuscitation: Prearrest Morbidity and Outcome. *Archives Of Internal Medicine*. 1999, 159, S. 845-850.

Wachelder EM, Moulaert VR, van Heugten C, Verbunt JA, Bekkers SC, Wade DT, 2009. Life after survival: Long-term daily functioning and quality of life after an out-of-hospital cardiac arrest. www.elsevier.com/locate/resuscitation. [Online] 2009.

WHO Statistics, 2008. World Health Report. 2008.

Wijdicks EFM, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S, 2006. Practice Parameter: Prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation. *Neurology*. 2006, 67, S. 203-210.

Zandbergen EGJ, Hijdra A, de Haan RJ, van Dijk JG, Ongerboer de Visser BW, Spaans F, Tavy DL, Koelman JH, 2006. Interobserver variation in the interpretation of SSEPs in anoxic-ischaemic coma. *Clinical Neurophysiology*. 2006, 117, S. 1529-1535.

Zandbergen EGJ, de Haan RJ, Koelman JH, Hijdra A, 2000. Prediction of Poor Outcome in Anoxic-Ischemic Coma. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2000, 17, S. 498-501.

Zandbergen EGJ, Hijdra A, Koelman JH, Hart AA, Vos PE, Verbeek MM, de Haan RJ, 2006. Prediction of poor outcome within the first 3 day of postanoxic coma. *Neurology*. January 2006, 66, S. 62-68.

Zandbergen EGJ, Koelman JH, de Haan RJ, Hijdra A 2006. SSEPs and prognosis in postanoxic coma. *Neurology*. August 2006, 67, S. 583-586.

Zandbergen EGJ, de Haan RJ, Reitsma JB, Hijdra A, 2003. Survival and recovery of consciousness in anoxic-ischemic coma after cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med*. 2003, 29, S. 1911-1915.

Zandbergen EGJ, de Haan RJ, Stoutenbeek CP, Koelman JH, Hijdra A, 1998. Systemic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma. *Lancet*. 1998, 352, S. 1808-1812.

Zandbergen EGJ, de Haan RJ, Hijdra A, 2001. Systemic review of prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma with biochemical markers of brain damage. *Intensiv Care Med*. 2001, 27, S. 1661-1667.

Zeiner A, Holzer M, Sterz F, Behringer W, Schörkhuber W, Müllner M, Frass M, Siostrzonek P, Ratheiser K, Kaff A, Laggner AN, 2000. Mild Resuscitative Hypothermia to Improve Neurological Outcome After Cardiac Arrest. *Stroke*. 2000, 31, S. 86-94.

Zoch T W, Desbiens NA, DeStefano F, Stueland DT, Layde PM, 2000. Short- and Long-term Survival After Cardiopulmonary Resuscitation. *Archives Of Internal Medicine*. 2000, 160, S. 1969-1973.

9. Anhang

9.1 Formeln

Kappa-Koeffizient von Fleiss für mehrere Beurteiler

Güte der Übereinstimmung bei einem Objekt i

$$P_i = \frac{\sum_{j=1}^k n_{ij} * (n_{ij} - 1)}{m * (m - 1)}$$

Durchschnitt aller P_i -Werte

$$\bar{P} = \frac{\sum_{i=1}^N P_i}{N}$$

Anteil aller Urteile, die auf Kategorie j fallen

$$p_j = \frac{\sum_{i=1}^N n_{ij}}{N * m}$$

Wahrscheinlichkeit, dass ein beliebiges Urteilerpaar zufällig übereinstimmend urteilt

$$\bar{P}_e = \sum_{j=1}^k p_j^2$$

Übereinstimmungsmaß κ_m

$$\kappa_m = \frac{\bar{P} - \bar{P}_e}{1 - \bar{P}_e}$$

Streuung

$$\sigma(\kappa_m) = \sqrt{\frac{2}{N * m * (m - 1)} * \frac{\bar{P}_e - (2 * m - 3) * \bar{P}_e^2 + 2 * (m - 2) * \sum_{j=1}^k p_j^2}{(1 - \bar{P}_e)^2}}$$

u-Wert

$$u = \frac{\kappa_m}{\sigma(\kappa_m)}$$

Übereinstimmung pro Urteilkategorie

$$\bar{P}_j = \frac{\sum_{i=1}^N n_{ij} * (n_{ij} - 1)}{(m - 1) * \sum_{i=1}^N n_{ij}}$$

kategoriespezifisches Übereinstimmungsmaß

$$\kappa_j = \frac{\sum_{j=1}^k \kappa_j * p_j * (1 - p_j)}{\sum_{j=1}^k p_j * (1 - p_j)}$$

Sensitivität

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{richtig positiv}}{\text{richtig positiv} + \text{falsch negativ}}$$

Spezifität

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{richtig negativ}}{\text{falsch positiv} + \text{richtig negativ}}$$

Positiver Vorhersagewert

$$\text{Positiver Vorhersagewert} = \frac{\text{richtig positiv}}{\text{falsch positiv} + \text{richtig positiv}}$$

Negativer Vorhersagewert

$$\text{Negativer Vorhersagewert} = \frac{\text{richtig negativ}}{\text{falsch negativ} + \text{richtig negativ}}$$

Positive Likelihood-Ratio

$$\text{Positive Likelihood-Ratio} = \frac{\text{Sensitivität}}{1 - \text{Spezifität}}$$

Negative Likelihood-Ratio

$$\text{Negative Likelihood-Ratio} = \frac{1 - \text{Sensitivität}}{\text{Spezifität}}$$

9.2 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Dr. R. Pfeifer recht herzlich für die Bereitstellung des Promotionsthemas, die hervorragende Betreuung und Unterstützung bei der Bearbeitung der Dissertation und für seine wertvollen Anregungen und Hinweise bei der Erstellung des schriftlichen Teils bedanken.

Darüber hinaus gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. S. Isenmann, PD Dr. J. Berrouschot, OA Dr. A. Günther und Dr. M. Fischer für die Verdienste als Gutachter im Rahmen dieser Studie.

Meiner Familie danke ich für die moralische Unterstützung und die Ermöglichung meines Medizinstudiums und die Unterstützung in jeglicher Hinsicht bei der Verwirklichung meines Berufszieles.

9.3 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich Schiller Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr OA Dr. Rüdiger Pfeifer, Herr Prof. Dr. Stefan Isenmann, Frau Claudia Hemmelmann

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum Unterschrift des Verfassers